

Ana Radošević

**Učinci hrane i pića na oralno primijenjene
lijeckove prilagođenog oslobađanja djelatne tvari**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015 .

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmaceutika 1 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

ZAHVALA

*Na pruženoj pomoći i stručnim savjetima zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Ivanu Pepiću.
Svom ocu i bratu zahvaljujem na bezuvjetnoj podršci koju su mi pružili tijekom studiranja.*

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. BIOFARMACEUTSKI ASPEKTI RAZVOJA PRIPRAVAKA PRILAGOĐENOG OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI ZA ORALNU PRIMJENU.....	1
1.1.1. Želudac.....	1
1.1.2. Tanko crijevo i vrijeme prolaza.....	2
1.1.3. Debelo crijevo	3
1.1.4. Izbor farmaceutskog oblika	3
1.2. PRIPRAVCI PRILAGOĐENOG OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI ZA ORALNU PRIMJENU	4
2. OBRAZLOŽENJE TEME	7
3. MATERIJALI I METODE	8
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	9
4.1. BIOFARMACEUTSKA KLASIFIKACIJA DISPOZICIJE LIJEKOVA.....	9
4.2. SUDBINA HRANE I PIĆA U PROBAVNOM SUSTAVU	9
4.3. UTJECAJ HRANE NA FIZIOLOGIJU PROBAVNOG SUSTAVA.....	10
4.3.1. Promjene u lumenu probavnog sustava	10
4.3.2. Motilitet probavnog sustava i vrijeme prolaza.....	11
4.3.3. Utjecaj alkoholnih pića na fiziologiju probavnog sustava	12
4.4. UTJECAJ HRANE I PIĆA NA FARMACEUTSKE OBLIKE PRILAGOĐENOG OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI	13
4.4.1. Pripravci odgođenog oslobađanja djelatne tvari	14
4.4.1.1. Utjecaj hrane.....	15
4.4.1.2. Utjecaj alkohola.....	18
4.4.2. Pripravci produljenog oslobađanja djelatne tvari.....	18
4.4.2.1. Vrste pripravaka produljenog oslobađanja djelatne tvari	20
4.4.2.1.1. Matriksne tablete koje bubre	20
4.4.2.1.2. Polimerne matriksne tablete	21
4.4.2.1.3. Pripravci kontinuiranog oslobađanja tipa peleta	22
4.4.2.1.4. Tablete produljenog učinka	23
4.4.2.1.5. Ionsko-izmjenjivački pripravci	24
4.4.2.1.6. Tablete s jezgrom	24
4.4.2.1.7. Mikrokapsuliranje	25
4.4.2.1.8. Osmotski pripravci produljenog oslobađanja.....	26
4.4.2.1.9. Prednosti i nedostaci pripravaka produljenog oslobađanja	26
4.4.2.2. Utjecaj hrane.....	28
4.4.2.3. Utjecaj alkohola.....	30
4.5. FARMACEUTSKO-TEHNOLOŠKI PRISTUPI NAMIJENJENI PREVLAĐAVANJU UTJECAJA HRANE I ALKOHOLA	31

**4.6. *IN VITRO* SIMULACIJA UTJECAJA HRANE I ALKOHOLA NA OSLOBAĐANJE DJELATNE
TVARI IZ FARMACEUTSKIH OBLIKA PRILAGOĐENOG OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI.. 32**

5. ZAKLJUČAK..... 34

6. LITERATURA 36

7. S A Ž E T A K..... 39

1. UVOD

1.1. BIOFARMACEUTSKI ASPEKTI RAZVOJA PRIPRAVAKA PRILAGOĐENOG OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI ZA ORALNU PRIMJENU

Glavni je cilj primjene pripravaka prilagođenog oslobađanja djelatne tvari osigurati njezin produljeni terapijski učinak i smanjiti nuspojave uzrokovane fluktuacijama sistemske koncentracije. U idealnom se slučaju djelatna tvar iz takvih pripravaka oslobađa konstantnom brzinom ili brzinom nultog reda. Djelatna tvar se brzo apsorbira nakon oslobađanja iz farmaceutskog oblika. Djelatna tvar se treba apsorbirati kinetikom nultog reda, slično *iv.* infuziji djelatne tvari. Brzina sistemske apsorpcije djelatne tvari ograničena je brzinom oslobađanja djelatne tvari iz pripravka. Oslobađanje djelatne tvari *in vitro* kinetikom nultog reda iz većine pripravaka prilagođenog oslobađanja ne osigurava apsorpciju djelatne tvari *in vivo* kinetikom nultog reda. Nakon oralne primjene djelatne tvari u obliku pripravka prilagođenog oslobađanja izostaje njegova apsorpcija kinetikom nultog reda zbog različitih nepredvidljivih okolnosti pri apsorpciji u probavnom sustavu (Thombre, 2005).

1.1.1. Želudac

Želudac je organ s ulogom “miješanja i izlučivanja”. U njemu se hrana miješa s probavnim sokovima i periodički prazni u tanko crijevo. Različito kretanje hrane i lijeka kroz želudac i tanko crijevo ovisi o fiziološkom stanju probavnog sustava. Želudac je uz hranu u digestivnoj fazi, dok je bez hrane u interdigestivnoj fazi. U želucu se tijekom digestivne faze zadržavaju čestice hrane ili kruti dijelovi veći od 2 mm, dok se manje čestice preko piloričkog sfinktera prazne kinetikom prvog reda ovisno o sadržaju i veličini obroka. U interdigestivnoj fazi želudac miruje od 30 do 40 minuta, što je usklađeno s periodom mirovanja tankog crijeva. Potom se peristaltičkim kontrakcijama koje završavaju jakim kontrakcijama cjelokupan preostali sadržaj iz želuca prazni u tanko crijevo. Jednako se tako u periodu jakih kontrakcija prazni tanko crijevo.

Lijek primijenjen u digestivnoj fazi zadržava se u želucu nekoliko sati. Masne tvari, nutrijenti i osmolalnost dodatno produljuju zadržavanje pripravka u želucu. Lijek primijenjen u interdigestivnoj fazi relativno brzo prolazi do tankog crijeva. Hrana utječe na otapanje lijeka u želucu. Uz hranu se u želucu izlučuje HCl pa je $\text{pH} = 1-2$. Međutim, neka hrana i nutrijenti neutraliziraju kiselinu u želucu i povećavaju njegov pH (npr. $\text{pH} = 3-5$). Na brzinu oslobađanja djelatne tvari iz pripravka utječe hrana. Uz hranu se djelatna tvar iz pripravka

prilagođenog oslobađanja brže oslobađa u želucu. Uzroci bržeg oslobađanja djelatne tvari još su uvijek nepoznati, a moguće su povezani s promjenom pH, brzinom pražnjenja želuca ili međudjelovanjima hrane i lijeka. Duljim se zadržavanjem u želucu pripravak izlaže jačem mućkanju u kiseloj sredini. Želudac se često opisuje kao organ s učinkom “mlaznog miješanja”. Iz želuca se probavljena hrana u obliku kaše pri tlaku do 50 mm Hg šalje prema piloričkom sfinkteru, što uzrokuje njegovo otvaranje i periodičko pražnjenje sadržaja želuca u tanko crijevo (Mrsny, 2012).

1.1.2. Tanko crijevo i vrijeme prolaza

Tanko je crijevo duljine oko 3-4,3 m. Duodenum je “sterilan”, dok završni dio tankog crijeva povezan sa slijepim crijevom sadrži neke bakterije. U proksimalnom dijelu tankog crijeva pH je oko 6 zbog neutraliziranja kiseline bikarbonatima izlučenim iz sluznice duodenuma i gušterače. Tanko crijevo ima ogromnu površinu za apsorpciju lijekova zbog crijevnih resica. Vrijeme je prolaza čvrstog pripravka kroz tanko crijevo je najviše 3 sata u 95% populacije. Vrijeme prolaza hrane od usta do slijepog crijeva ispitano je laktuloza-izdisajnim testom. Naime, laktulozu metaboliziraju bakterije debelog crijeva pri čemu se stvara vodik koji se izdiše, a koji fiziološki nije prisutan u izdahu. Određivanjem vodika u izdahu procjenjuje se vrijeme prolaza hrane. Prethodni kao i rezultati gama-scintigrafskih ispitivanja potvrđuju relativno kratko vrijeme prolaza hrane od usta do slijepog crijeva od svega 4-6 sati.

Ako oslobađanje djelatne tvari iz pripravaka prilagođenog oslobađanja traje do 12 sati, tada je vrijeme njegovog prolaza prekratko za apsorpciju djelatne tvari, osim ako se djelatna tvar apsorbira u debelom crijevu. Debelo crijevo ima relativno malo tekućine i mnoštvo bakterija što čini apsorpciju djelatne tvari neobičnom i nepotpunom. Korištenjem topljivih i netopljivih radioobilježivača ispitivano je vrijeme prolaza peleta koje se raspadaju i ne raspadaju. Veći dio netopljivih peleta oslobađa se iz kapsule u 15 minuta. Raspršene pelete moguće je opaziti u želucu i tankom crijevu nakon 3 sata. U uzlaznom debelom crijevu pelete se opažaju nakon 12 sati, dok se nakon 24 sata sve nalaze u silaznom debelom crijevu neposredno pred ulazak u rektum. Veće raspršenje peleta duž probavnog sustava opaža se pri ispitivanju peleta koje se raspadaju. Brzina raspadanja peleta često je dosta promjenjiva pri uvjetima *in vivo* (Mrsny, 2012).

1.1.3. Debelo crijevo

Debelo je crijevo (*colon*) duljine oko 1,2-1,5 m. Čine ga slijepo crijevo (*intestinum cecum*), uzlazno debelo crijevo (*colon ascendens*), poprečno debelo crijevo (*colon transversum*), silazno debelo crijevo (*colon descendens*), sigmoidno debelo crijevo (*colon sigmoideum*) te na kraju završava ravnim crijevom (*intestinum rectum*). Spor je prolaz lijeka kroz debelo crijevo zbog relativno malog volumena tekućine. Relativno je slabo poznata apsorpcija djelatne tvari u tome području, iako je poznat metabolizam neapsorbirane djelatne tvari uz pomoć bakterija. Nepotpuno apsorbirani antibiotici utječu na bakterijsku mikrofloru toga područja. Rektum sadrži više tekućine od debelog crijeva, a pH je oko 6,8-7,0. Djelatne tvari se brzo apsorbiraju rektalnom primjenom. Međutim, na brzinu prolaza kroz rektum utječe brzina defekacije. Djelatne tvari čiji učinak treba trajati 24 h moraju se zadržati u tome području zbog apsorpcije.

Neki pripravci produljenog i odgođenog oslobađanja djelatne tvari (npr. tablete odgođenog oslobađanja mesalamina; Asacol) koriste prednosti fizioloških uvjeta probavnog sustava. Oralne granule obložene želučanootpornom ovojnicom oslobađaju djelatnu tvar tijekom 8 sati uz hranu zbog postupnog pražnjenja sadržaja granula u tanko crijevo. Posebne "plutajuće tablete" koje se zadržavaju (plutaju) nad sadržajem u želucu izrađene su radi produljenja zadržavanja pripravka u želucu (Mrsny, 2012; Prajapati i sur., 2013).

1.1.4. Izbor farmaceutskog oblika

Svojstva djelatne tvari i njezina doza važni su čimbenici pri oblikovanju pripravaka prilagođenog oslobađanja. Slabo topljiva djelatna tvar ne izrađuje se u obliku tableta koje se ne raspadaju zbog vrlo visokog rizika od nepotpunog otapanja/oslobađanja djelatne tvari. Umjesto toga izrađuje se pripravak niske topljivosti pri neutralnom pH kako bi se omogućilo oslobađanje djelatne tvari prije prolaza u debelo crijevo u kojem su uvjeti otapanja otežani zbog relativnog manjka tekućine. Tablete koje oslobađaju djelatnu tvar mehanizmom erozije prikladnije su za takve djelatne tvari jer se na kraju potpuno otapaju.

Djelatnu tvar dobro topljivu pri kiselom pH želuca i netopljivu pri crijevnom pH teško je izraditi u obliku pripravka prilagođenog oslobađanja. Prekomjerna zaštita pripravka oblaganjem često rezultira lošom bioraspoloživošću, dok je zbog lošeg oblaganja pripravka moguće oslobađanje ukupne doze djelatne tvari u želucu. Umjereno produljene učinka moguće je postići granulama obloženim želučanootpornom ovojnicom. Ipak, rizik

nepredvidljivog učinka pripravka veći je nego za konvencionalne pripravke. Takvim djelatnim tvarima moguće su prikladniji osmotski tipovi oblika kontroliranog oslobađanja.

Za većinu oralnih jednodoznih oblika karakterističan je rizik nepredvidljivog učinka djelatne tvari zbog promjenjivog pražnjenja želuca i promjenjivog vremena prolaza kroz probavni sustav. Izbor peleta ili granula kao oblika umanjuje rizik nepredvidljivog pražnjenja želuca jer se pelete obično raspršuju brzo nakon primjene. Prednost također imaju tablete koje se brzo nakon primjene raspadaju na manje dijelove (Thombre, 2005).

1.2. PRIPRAVCI PRILAGOĐENOG OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI ZA ORALNU PRIMJENU

Većina je oralnih lijekova (npr. tablete, kapsule) izrađena na način da oslobađa lijek neposredno nakon primjene kako bi se postigla brza i potpuna sistemska apsorpcija. Takvo trenutno oslobađanje lijeka rezultira njegovom relativno brzom apsorpcijom i nastupom farmakodinamičkog učinka. Nakon potpune apsorpcije lijeka iz farmaceutske oblika, koncentracija mu se u plazmi počinje smanjivati u skladu s njegovim farmakokinetičkim profilom. Kada je koncentracija lijeka u plazmi niža od minimalne učinkovite koncentracije, gubi se njegov terapijski učinak. Ako je potrebno osigurati kontinuirani učinak lijeka, primjenjuje se sljedeća doza prije nego je njegova koncentracija u plazmi niža od minimalne učinkovite koncentracije. Izbor su takvom načinu doziranja farmaceutski oblici iz kojih se lijek kontinuirano oslobađa, što održava njegovu koncentraciju u plazmi. U novije su vrijeme razvijeni različiti pripravci prilagođenog oslobađanja lijeka radi kontroliranja brzine i/ili vremena njegovog oslobađanja.

Farmaceutski oblici prilagođenog oslobađanja djelatne tvari izrađeni su kako bi se omogućilo doziranje lijeka jednom do dva puta dnevno. Oblici s produljenim oslobađanjem koriste se kako bi se postigla kontinuirana koncentracija djelatne tvari u plazmi tijekom duljeg vremena, dok oblici odgođenog oslobađanja djelatne tvari služe za dostavu lijeka na specifično mjesto u probavnom sustavu. Bolju farmakokinetičku reproducibilnost od jednostavnih, jediničnih sustava pokazuju farmaceutski oblici koje se sastoje od više manjih podjedinica, odnosno višejedinični sustavi. Unos hrane zajedno s oblicima prilagođenog oslobađanja djelatne tvari, posebice onih s produljenim oslobađanjem, može dovesti do naglog oslobađanja doze lijeka, zbog čega postoji opasnost od predoziranja. Takav problem nastaje i pri istodobnoj primjeni alkoholnih pića. Rezultati istraživanja interakcija lijekova s alkoholom rezultirala su

povlačenjem nekih lijekova s tržišta i do predlaganja strožih zahtjeva prilikom ispitivanja osjetljivosti oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari na alkohol (Bergstrom i sur., 2014).

Pojam “pripravci prilagođenog oslobađanja (eng. modified-release) djelatne tvari” koristi se za pripravke koji mijenjaju vrijeme i/ili brzinu oslobađanja djelatne tvari. Farmaceutski je oblik prilagođenog oslobađanja definiran kao “oblik kojemu su vrijeme oslobađanja djelatne tvari i/ili mjesto oslobađanja djelatne tvari odabrani radi osiguravanja udobnosti primjene i terapijskih ciljeva, a što ne omogućuju konvencionalni farmaceutski oblici (npr. otopine, masti) ili oblici trenutnog oslobađanja (eng. immediate-release) djelatne tvari.” Razlikuje se nekoliko vrsta pripravaka prilagođenog oslobađanja djelatne tvari:

1. Pripravci produljenog oslobađanja (eng. extended-release) djelatne tvari. Farmaceutski oblik koji omogućuje najmanje dvostruko smanjenje učestalosti doziranja u usporedbi s farmaceutskim oblikom trenutnog oslobađanja djelatne tvari. Pripravci su produljenog oslobađanja djelatne tvari: pripravci kontroliranog oslobađanja (eng. controlled-release) djelatne tvari, pripravci kontinuiranog (ravnomjernog) oslobađanja (eng. sustained-release) djelatne tvari, pripravci produljenog učinka (eng. long-acting) djelatne tvari.
2. Pripravci odgođenog oslobađanja (eng. delayed-release) djelatne tvari. Farmaceutski oblik iz kojeg se određeni udjel ili određeni udjeli djelatne tvari oslobađaju u vremenu ili vremenima različitim od vremena koje slijedi brzo nakon primjene oblika, iako je moguće oslobađanje jednog udjela djelatne tvari brzo nakon primjene oblika. Najčešći su primjer pripravaka odgođenog oslobađanja djelatne tvari oralni pripravci sa želučanootpornom ovojnicom.
3. Pripravci ciljnog oslobađanja (eng. targeted-release) djelatne tvari. Farmaceutski oblik iz kojega se djelatne tvari oslobađa na mjestu ili u blizini mjesta njegovog učinka (npr. eng. site-specific release: u pojedinim organima ili tkivima; eng. receptor-targeting: na određenim receptorima). Pripravke ciljnog oslobađanja djelatne tvari karakterizira trenutno ili produljeno oslobađanje djelatne tvari.

Pojam “pripravci kontroliranog oslobađanja (eng. controlled-release) djelatne tvari” u prošlosti se odnosio na različite oralne pripravke produljenog oslobađanja djelatne tvari. Za ovaj su se pojam u engleskom jeziku koristili i pojmovi: sustained-release, sustained-action, prolonged-action, long-action, slow-release i programmed drug delivery. Također su se

koristile i kratice: ER, SR, XL i CD. Često su spomenute pojmove uvodili proizvođači kako bi naglasili poseban način izrade takvih pripravaka ili s ciljem njihove promidžbe.

Pripravci prilagođenog oslobađanja djelatne tvari izrađeni su za različite načine primjene na osnovu fizičko-kemijskih, farmakoloških i farmakokinetičkih svojstava djelatne tvari kao i svojstava pomoćnih tvari korištenih za izradu takvih oblika.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Peroralna primjena je još uvijek najpogodniji i najpopularniji način postizanja trenutnog ili odgođenog sistemskog učinka lijeka. Često se lijekovi namijenjeni za oralnu primjenu moraju dozirati više puta dnevno, te uz istodobni unos hrane. Danas nam je neophodno poznavati utjecaj hrane i pića na djelovanje i farmakokinetiku oralnih lijekova, uključujući i lijekove prilagođenog oslobađanja djelatne tvari, kako bismo što bolje razumjeli čimbenike koji utječu na njihovu oralnu bioraspoloživost, što je osobito bitno kod starije populacije kod koje je polipragmazija česta.

Istodobna primjena oralnih farmaceutskih oblika s hranom može znatno utjecati na bioraspoloživost lijeka, početak, brzinu i obim apsorpcije. Posljednjih godina kompleksnost utjecaja hrane na oralnu bioraspoloživost lijekova koja rezultira međudjelovanjem promjenjivog fiziološkog okruženja u probavnom sustavu uz hranu, fizičko-kemijskim značajkama lijeka, doziranju lijeka i značajkama oralnog oblika predstavlja izazov za razvoj lijekova.

Cilj je ovog diplomskog rada pregledno opisati učinke hrane i pića na fiziologiju probavnog sustava i bioraspoloživost oralno primjenjenog lijeka. Učinke hrane i pića na bioraspoloživost oralno primjenjenog lijeka moguće je sistematizirati u skladu sa sljedećim:

- 1) nema utjecaja na bioraspoloživost;
- 2) pozitivan utjecaj hrane i posljedično povećanje bioraspoloživosti (može utjecati na sigurnost primjene);
- 3) negativan utjecaj hrane i posljedično smanjenje bioraspoloživosti (može utjecati na djelotvornost lijeka);
- 4) odgođena apsorpcija;
- 5) ubrzana apsorpcija.

3. MATERIJALI I METODE

Pretraživanje literature online baza podataka obavljeno je elektroničkim putem pomoću umreženog računala koje ima online pristup bazama podataka. Pretražene su bibliografska baza podataka (PubMed) i baza podataka s cjelovitim tekstom (Science Direct).

Literatura je pretražena prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pri pretraživanju literature traženi su odgovori na specifična pitanja vezana za problematiku ovoga diplomskog rada. Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga diplomskog rada.

Relevantni članci proučavani su analitično i kritično, a vezano uz: definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir eksperimentalnih metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, koji su prikazani ovim diplomskim radom. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike, koja su sastavni dio ovoga diplomskog rada.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. BIOFARMACEUTSKA KLASIFIKACIJA DISPOZICIJE LIJEKOVA

Biofarmaceutska klasifikacija dispozicije lijekova (eng. Biopharmaceutical Drug Disposition and Classification System; BDDCS) kategorizira lijekove prema njihovoj topljivosti, permeabilnosti i metabolizmu, što pomaže u predviđanju interakcija lijek-hrana. BDDCS kategorizira lijekove u 4 kategorije:

- Prvu skupinu BDDCS čine lijekovi dobre topljivosti, dobre permeabilnosti i ekstenzivnog metabolizma, te hrana ne utječe na opseg njihove apsorpcije. Zbog odgođenog želučanog pražnjenja može doći do kasnije pojave vršne koncentracije u plazmi (C_{max});
- Drugu skupinu BDDCS čine lijekovi slabe topljivosti, dobre permeabilnosti i ekstenzivnog metabolizma, te kod njih očekujemo povećanu apsorpciju u kombinaciji s hranom zbog njihove povećane topljivosti učinkom intestinalnih tekućina nakon obroka;
- Treću skupinu BDDCS čine lijekovi dobre topljivosti, slabe permeabilnosti i slabog metabolizma, te kod nje očekujemo negativan utjecaj hrane (posebice masne hrane) na bioraspoloživost zbog interakcija sastavnica hrane i intestinalnih transportera;
- Četvrtu skupinu BDDCS čine lijekovi za koje nisu određene opće odrednice interakcija s hranom.

Točnost procjene interakcije hrane s lijekom na temelju BDDCS klasifikacije je oko 70%.

4.2. SUDBINA HRANE I PIĆA U PROBAVNOM SUSTAVU

Nakon što biva prožvakana u ustima kruta hrana u obliku bolusa peristaltičkim kontrakcijama prolazi kroz jednjak do želuca. Proksimalni dio želuca služi kao spremište neprobavljene hrane i pića, dok je distalni dio želuca zadužen za mehaničko miješanje i pražnjenje krutog sadržaja u dvanaesnik, što je kontrolirano kontrakcijama želučanog sfinktera. Različite kisele i enzimske izlučevine želuca, jetre i žuči u ovim ranim fazama probave pomažu homogenizaciji hrane u jednostavne komponente koje se potom apsorbiraju duž tankog crijeva. Dio koji se ne apsorbira pokreće se prema kolonu kako bi se izlučio iz organizma. Prisutnost neprobavljivih sastojaka hrane, kao što su vlakna ili guar guma utječu na dostavu lijeka jer usporavaju pražnjenje želuca i uzrokuju istezanje želuca, duodenuma i tankog crijeva. Vrijeme probave

ovisi o intraindividualnim varijablama kao što su dob i spol, ali na želučano pražnjenje kao i neke druge fiziološke čimbenike znatno utječe i unos hrane. Kako se apsorpcija hrane i lijekova uglavnom odvija u želucu i tankom crijevu, većina *in vitro* modela koji se koriste za simulaciju probave ne uzimaju u obzir apsorpciju u kolonu.

Veći dio etanola unesenog alkoholnim pićima apsorbira se u tankom crijevu, samo se 10-20% apsorbira putem sluznice želuca. Također, uočeno je da čimbenici koji odgađaju pražnjenje želuca, kao što su masna hrana ili neki lijekovi, usporavaju brzinu apsorpcije alkohola što potencijalno vodi do štetnih učinaka na farmaceutske oblike prilagođenog oslobađanja djelatne tvari. Alkohol se većinom metabolizira u jetri djelovanjem enzima alkohol dehidrogenaze i aldehid dehidrogenaze, ali se dio metabolizira i u sluznici želuca. Ako uzmemo u obzir da se mali dio metabolizira u želucu, te da je apsorpcija u želucu ograničena, možemo zaključiti da koncentracija etanola u želucu može biti dovoljna za promjenu oslobađanja djelatne tvari iz pripravaka prilagođenog oslobađanja koji su osjetljivi na alkohol. Topljivost lipofilnih lijekova može biti prolazno povećana, što vodi povećanoj bioraspoloživosti i potencijalnoj toksičnosti.

4.3. UTJECAJ HRANE NA FIZIOLOGIJU PROBAVNOG SUSTAVA

Unos hrane i pića utječe na sastav i količinu probavnih tekućina te na motilitet probavnog sustava, što u konačnici dovodi do promjena pri prolazu farmaceutskog oblika kroz probavni sustav i primjenjenom mehaničkom stresu.

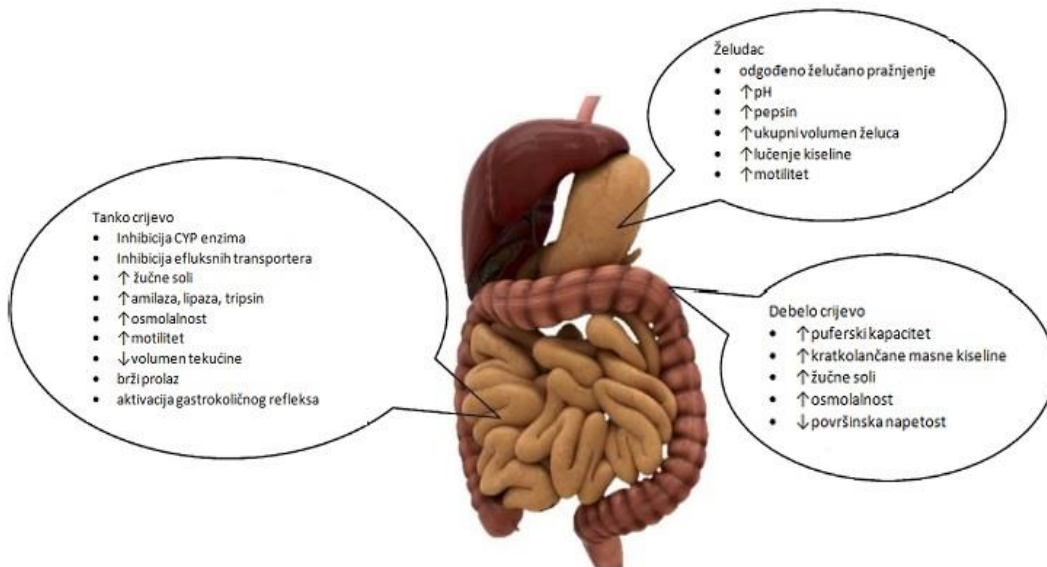
4.3.1. Promjene u lumenu probavnog sustava

U stanju gladovanja pH želuca je između 0,8 i 2,0. Unos hrane uzrokuje povećanje pH do 4,0 ili 5,0. Općenito promatrajući, pH tankog i debelog crijeva ne mijenja se značajno pri unosu hrane. Ipak, neke promjene su uočene: pH dvanaesnika se smanjuje zbog pražnjenja kiselog sadržaja iz želuca, a *ex vivo* pokusi su pokazali da se pH kolona smanjuje u prisutnosti hrane uslijed bakterijske fermentacije ugljikohidrata i proizvodnje kratkolančanih masnih kiselina. Probavne tekućine ključne su za otapanje, posebice slabo topljivih lijekova. U debelom se crijevu nalazi oko 1-100 ml slobodne tekućine koja može utjecati na ponašanje pripravaka prilagođenog oslobađanja djelatne tvari. Međutim, tekućina je raspodjeljena nehomogeno, u obliku džepova različitih volumena, zbog čega ne možemo očekivati da će farmaceutski oblik biti u konstantnom kontaktu s tekućinom. Sastav probavnih tekućina određuje brzinu otapanja lijekova koji se ioniziraju ovisno o pH sredine i ovojnica obloženih oralnih pripravaka. Neke

druge sastavnice lumena probavnog sustava (primjerice žučne soli, lipidi i produkti lipolize) također utječu na topljivost i solubilizaciju djelatnih tvari, odnosno njihovu oralnu bioraspoloživost.

4.3.2. Motilitet probavnog sustava i vrijeme prolaza

Mehanika prolaza kroz probavni sustav je vrlo kompleksna i ovisna o više čimbenika, od inter- i intraindividualnih varijabilnosti u fiziologiji probavnog sustava, do vrste i veličine formulacije i prisutnosti odnosno odsutnosti hrane. Želučano pražnjenje je u stanju gladovanja pod kontrolom migrirajućeg mioelektričnog kompleksa (MMK), dok je u prisutnosti hrane MMK zaustavljen i zamjenjuju ga kontrakcije koje se odvijaju u stanju sitosti. Neki MMK ciklusi zaobilaze želudac te počinju u tankom crijevu, što pridonosi produženom zadržavanju oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari u želucu. Osim što miješaju i melju želučani sadržaj, ove kontrakcije, posebice one nastale prolaskom kroz pilorični sfinkter, vrše mehanički pritisak na farmaceutske oblike. Istraživanja koja su mjerila tlak tijekom boravka u distalnom antrumu želuca i pri prolazu kroz pilorični sfinkter pokazala su tlakove veće od 100 mbar, ponekad čak i do 300 mbar. Ipak, treba uzeti u obzir i dimenzije oblika, jer manji oblici (primjerice, matriksni i višejedinичni sustavi) ne moraju biti izloženi takvom tlaku. Najveća izmjerena brzina pražnjenja želuca je 200 kcal/h. U praksi je potrebno kontrolirano i reproducibilno ponašanje farmaceutskih oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari, jer su standardizirana ispitivanja koja se provode u stanju gladovanja dizajnirana s pretpostavkom da se 4 h nakon doručka ne uzima nikakva dodatna hrana. Takvu pretpostavku je teško postići na dnevnoj osnovi, a dodatne komplikacije uvodi i činjenica da i sastav obroka također utječe na ponašanje takvih pripravaka. Pokazano je da je za želučanootporne tablete od 10 mm, uzete tijekom doručka, ručka ili večere bilo potrebno do 12 h za pražnjenje iz želuca, dok je grupa drugih istraživača pokazala da se kod jednog ispitanika želučanootporna tableta koja je uzeta u stanju gladovanja zadržala u želucu 21 h. Drugi manji obroci koji su konzumirani tijekom dana dodatno pridonose odgodi pražnjenja želuca, a slično govore i podaci da je pražnjenje peleta od 1,0-1,4 mm iz želuca dodatno odgođeno dodatnim obrocima. Takvi učinci trebali bi biti uzeti u obzir i u slučaju farmaceutskih oblika koji se zadržavaju u želucu: učinkovit gastro-retentivni oblik bi trebao biti sposoban ostati u želucu duže vrijeme u usporedbi sa standardnim oblicima, neovisno o unosu hrane. Značajne prednosti višejedinичnih farmaceutskih oblika naspram jediničnih pri kombiniranju s obrokom se ipak moraju još dokazati. Uglavnom se uzima da je vrijeme prolaza kroz tanko crijevo 3-4 h, te da je slično za tablete, pelete i tekuće oblike. Takva pretpostavka ne podrazumijeva značajne inter- i



Slika1. Prikaz promjena fiziologije probavnog sustava uslijed unosa hrane (prilagođeno prema Varum i sur., 2013).

intraindividualne varijabilnosti za vrijeme prolaza višejediničnih i jediničnih sustava kroz tanko crijevo, pa ono može iznositi od 1-9,5 h. Najviše oralnih farmaceutskih oblika provodi većinu vremena u tankom crijevu u stanju mirovanja. Hranjenje povećava motilitet u završnom dijelu tankog crijeva te u slijepom crijevu, potičući gastrokolični refleks, te tako pomažući luminalnom sadržaju da se pokreće distalno duž probavnog sustava, istodobno stvarajući prostor za komponente hrane koje izlaze iz želuca. Na stagnaciju farmaceutskih oblika u slijepom crijevu utječu i vrsta unesene hrane kao i veličina obroka. Ovo je u suprotnosti s rezultatima drugog ispitivanja, koje govori da obroci sa 70% masti, proteina ili ugljikohidrata nemaju utjecaj na stagnaciju farmaceutskih oblika ili njihov prolazak do distalnih regija probavnog sustava. Još jedan ključan aspekt koji se mora uzeti u obzir je prolaz farmaceutskih oblika iz ileuma u slijepo crijevo, odnosno početak debelog crijeva, s obzirom da ileocekalni sfinkter vrši mehanički pritisak koji, ovisno o veličini i vrsti oblika, može rezultirati preuranjenim prekidom produljenog oslobađanja djelatne tvari. Bazalni se pritisak unosom hrane povećava u stanju gladovanja do 9,7 mm Hg te do 11,8 mm Hg u prvih 30 minuta kao odgovor na obrok.

4.3.3. Utjecaj alkoholnih pića na fiziologiju probavnog sustava

Uočeno je da čisti etanol i alkoholna pića mogu utjecati na odgađanje želučanog pražnjenja. Inhibitorni učinak alkoholnih pića može biti povezan s kalorijskom vrijednosti pića, iako su takvi učinci neovisni o kalorijskoj vrijednosti hrane koja se uzima uz alkoholno piće. Alkohol i masnoće su glavni čimbenici odgođenog pražnjenja želuca, a konzumacija fermentiranih proizvoda koji sadrže visok relativni udjel ugljikohidrata kao što su pivo, crveno i bijelo vino, vodi duljem zadržavanju želučanog sadržaja od ostalih alkoholnih pića sa sličnim sadržajem alkohola. Inhibitorni učinak alkohola na pražnjenje želučanog sadržaja smanjen je u stanju sitosti zbog rastegnutosti želuca i razrjeđenju njegovog sadržaja.

Alkohol također utječe i na lučenje želučane kiseline, iako su rezultati za ovaj učinak kontradiktorni i mogu biti specifični ovisno o piću. Zaključeno je da ne-alkoholne sastavnice alkoholnih pića imaju veći učinak na lučenje od samog alkohola. Ispitivanja koja potvrđuju takvu pretpostavku pokazuju zanemarivu razliku između stimulacije sekrecije želučane kiseline slanom otopinom i etanolom primijenjenih želučanom infuzijom.

Neka istraživanja su pokazala da je permeabilnost želučane sluznice pri izoženosti alkoholu veća, što u kombinaciji s povećanim otapanjem lijeka može dovesti do povišenja C_{max} . Alkohol također ima i o dozi ovisan utjecaj na aktivnost lipaza želuca i gušterače; mogućnost razgradnje masnih komponenti hrane im se smanjuje, iako je takav učinak opažen samo kod ljudi koji već imaju kompromitiranu funkciju gušterače.

4.4. UTJECAJ HRANE I PIĆA NA FARMACEUTSKE OBLIKE PRILAGOĐENOG OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI

Oralni se pripravci prilagođenog oslobađanja djelatne tvari dulje zadržavaju u probavnom sustavu u usporedbi s konvencionalnim pripravcima trenutnog oslobađanja djelatne tvari namijenjene brzom apsorpciji. Anatomija i fiziologija probavnog sustava kao i njegov sadržaj značajnije utječu na oslobađanje djelatne tvari iz pripravaka produljenog oslobađanja u odnosu na oralne pripravke trenutnog oslobađanja. Fiziološka svojstva probavnog sustava (npr. promjene pH, prokrvljenost, motilitet, hrana, enzimi, bakterije) utječu na smještaj pripravka produljenog oslobađanja unutar probavnog sustava, a koji utječe na brzinu oslobađanja djelatne tvari iz takvih pripravaka. Djelatna tvar se oslobađa iz pripravka produljenog oslobađanja na specifičnom mjestu ili dijelu probavnog sustava.

4.4.1. Pripravci odgođenog oslobađanja djelatne tvari

Primjer su pripravka odgođenog oslobađanja djelatne tvari tablete sa želučanootpornom ovojnicom iz kojih se djelatna tvar oslobađa u tankom crijevu. Acetilsalicilna kiselina iritira sluznicu želuca. Oblaganjem tableta s acetilsalicilnom kiselinom želučanootpornom ovojnicom sprječava se otapanje i oslobađanje djelatne tvari pri niskom pH želuca. Ovojnica se otapa pri višem pH duodenuma pri čemu se oslobađa djelatna tvar koja se potom brzo apsorbira s manjim izazivanjem iritacija sluznice. Tablete mesalamina obložene akrilnom smolom (Asacol, Proctor & Gamble) izrađene su kao pripravak odgođenog oslobađanja iz kojih se djelatna tvar oslobađa u završnom dijelu ileuma ili kolonu. Obložene tablete mesalamina moguće je smatrati pripravkom ciljnog oslobađanja djelatne tvari.

U slučaju loše izrade pripravka odgođenog oslobađanja sa želučanootpornom ovojnicom opaženi su sljedeći problemi. Razgradnja želučanootporne ovojnice može započeti u želucu pa prerano oslobođena djelatna tvar moguće izaziva iritacije. Suprotno tome, predviđeno otapanje želučanootporne ovojnice na ciljnom mjestu učinka djelatne tvari može izostati pa se pripravak izlučuje iz probavnog sustava prije potpunog oslobađanja djelatne tvari, što rezultira njezinom nepotpunom apsorpcijom (Varum i sur., 2010).

Tablica 1. Primjeri lijekova odgođenog oslobađanja djelatne tvari za oralnu primjenu (Izvor: www.halmed.hr).

Lijek	Djelatna tvar	Oblik (građa i pomoćne tvari)	Doziranje	Utjecaj hrane i pića na bioraspoloživost
Andol PRO 75 mg	Acetilsalicilna kiselina	Želučanootporna tableta; mikrokristalinična celuloza, kukuruzni škrob, silicijev dioksid, stearatna kiselina, Eudragit L 30 D-55	Do 325 mg dnevno, ovisno o indikaciji	Hrana produljuje vrijeme nastupa C_{max} za 3 h
Budosan 3 mg	Budezonid	Želučanootporna kapsula; saharoza, kukuruzni škrob, laktoza hidrat, povidon K25, Eudragit L100, Eudragit S100, Eudragit RS, Eudragit RL, trietilcitrat, talk, pročišćena voda, želatina, natrijev laurilsulfat, celuloza, povidon silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza, propilenglikol, metakrilatna kiselina/etakrilat kopolimer 1:1, talk	Jedna kapsula tri puta dnevno	Uzimanje hrane odgađa oslobađanje granula iz želuca 2-3 h
Naklofen duo 75 mg	Diklofenak	Želučanootporne pelete i pelete s produljenim oslobađanjem; šećerne kuglice, hidroksipropilceluloza, hipromeloza, magnezijev subkarbonat, metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, trietilcitrat, talk, karmelozanatrij, makrogol 6000, natrijev hidroksid, amonio-metakrilat kopolimer, želatina	Do 150 mg dnevno	Hrana smanjuje brzinu apsorpcije
Salofalk	Mesalazin	Želučanootporne granule s produljenim oslobađanjem; aspartam, karmelozanatrij, citratna kiselina bezvodna, silicijev dioksid, hipromeloza, magnezijev stearat, metakrilatna kiselina/metakrilat kopolimer, metilceluloza, mikrokristalinična celuloza, poliakrilat, povidon K25, dimetikon, sorbatna kiselina, talk, trietilcitrat	Do 3,0 g na dan	/

4.4.1.1. Utjecaj hrane

Osjetljivost oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari na utjecaj hrane često je smanjena u slučaju višejediničnih sustava. Manju varijabilnost i veću bioraspoloživost od želučanootpornih tableta eritromicina nakon unosa hrane pokazuju želučanootporne pelete. Oralna bioraspoloživost acetilsalicilne kiseline je veća, manje varijabilna i neovisna o prisutnosti hrane za želučanootporne granule, nego kod želučanootpornih tableta kod kojih je uočeno značajno odgađanje početka apsorpcije. Odgođen prolaz tablete kroz želudac je vjerojatno posljedica prisutnosti hrane, a uzimanje međuobroka dodatno produljuje

zadržavanje tablete u želucu. Pojednostavljeno, što je oblik veći to je duže njegovo zadržavanje u želucu. Treba napomenuti i da uočene razlike u apsorpciji lijeka iz želučanootpornih sustava odgođenog oslobađanja djelatne tvari mogu biti posljedica razlika u pH probavnog sustava, a ne samog prolaza kroz probavni sustav: pH dvanaesnika može varirati između 5,17 i 6,10 tijekom obroka, te između 4,55 i 6,31 tijekom dana. U završnom dijelu tankog crijeva, ileumu, pH se povećava do 7,5. Nadalje, pokazano je da odgoda želučanog pražnjenja uzrokovana unosom hrane ne ugrožava želučanu otpornost obloženih škrobnih kapsula, iako se raspad oblika u tankom crijevu događa nešto ranije nego kod kapsula koje su prije izašle iz želuca. Uzrok takvoj pojavi može biti u većem pH želuca u stanju sitosti pri kojem se omekšava želučanootporna ovojnica oblika. Ispitivanja bioekvivalencije omeprazola koja su uključivala dvije želučanootporne formulacije pokazala je da primjena lijeka nakon masnog obroka smanjuje brzinu apsorpcije i oralnu bioraspoloživost. Takva pojava može se objasniti povećanjem pH želuca te kombinirajućem učinku višekratnog doziranja inhibitora protonske crpke i masnog obroka, što uzrokuje preuranjeno oslobađanje lijeka, smanjenje stabilnosti i bioraspoloživosti lijeka. Indirektnim mjerenjima je uočeno da se u stanju sitosti u želucu javlja veći mehanički stres na farmaceutski oblik uslijed kontinuiranog mljevenja sastojaka hrane, iako se mehanička osjetljivost u tankom crijevu ne mijenja unosom hrane. Vrijedno je napomenuti da se čvrstoća mnogih oralnih čvrstih oblika drastično smanjuje pri izlaganju probavnim tekućinama što ih čini osjetljivijima na oštećenje peristaltičkim kontrakcijama duž crijeva.

Osim tradicionalne primjene oralnih farmaceutskih oblika u stanju gladovanja ili sitosti koja se standardno koristi u kliničkim ispitivanjima, postoje i druge opcije koje omogućuju demonstraciju utjecaja hrane na dostavu oralnih oblika. Pokazano je da je primjena višejediničnog oblika 30 minuta prije obroka rezultirala bržim želučanim pražnjenjem u usporedbi sa želučanim pražnjenjem u stanju gladovanja. Dakle, unos hrane uzrokuje povećan motilitet želuca i posljedično njegovo brže pražnjenja. Nadalje, prolaz kroz tanko crijevo je ubrzan, što dovodi do smanjene ukupne bioraspoloživosti eritromicina koji se prvenstveno apsorbira u tankom crijevu. Peristaltička aktivnost i intestinalni fluks djelatne tvari se također povećavaju nakon unosa hrane što također može utjecati na opažene rezultate. Prethodna ispitivanja su potkrijepljena drugim ispitivanjima u kojima je opaženo slično ubrzanje prolaza tableta kroz tanko crijevo primjenom prije obroka. U ovom slučaju tablete su se zadržale značajno kraće vrijeme u tankom crijevu (100 min) nego što je uočeno u standardnim slučajevima (stanju sitosti-204 min i gladovanja-210 min). Isto tako, uočeno je da obrok može

potaknuti gastro-ileocekalni refleks koji započinje prijenos tekućina i krutina iz distalnog tankog crijeva u slijepo crijevo, oslobađajući mjesto u tankom crijevu. Tekućine također mogu utjecati na oralnu bioraspoloživost lijekova. Na primjer, bioraspoloživost želučanootpornih granula lansoprazola nakon primjene raznih sokova (soka od naranče, soka od rajčice ili male količine cijedene kruške) je slična bioraspoloživosti uklopljenog materijala uzetog s vodom. Ipak, početak apsorpcije je bio značajno odgođen pri primjeni soka od naranče u usporedbi s drugim sokovima i kontrolom. Razlog tomu može biti razlika u želučanom pražnjenju različitih tekućina (sok od naranče se duže zadržava u želucu od soka od rajčice, što može biti posljedica nižeg pH soka od naranče). Tekućine s nižim pH pokazuju i manju brzinu želučanog klirensa što u konačnici ometa brzo otapanje želučanootpornih ovojnica (Kondra i sur., 2011).

Bioraspoloživost mesalazina iz sustava odgođenog oslobađanja djelatne tvari povećava se pri primjeni uz masni obrok. Povećana bioraspoloživost nam ukazuje na to da se lijek oslobodio prijevremeno u tankom crijevu, što smanjuje količinu lijeka koja je dostupna za lokalno djelovanje u debelom crijevu. Sukladno tomu, upute o doziranju za Eudragitom obložene tablete odgođenog oslobađanja mesalazina, upućuju da bi se trebale primjeniti 1 h prije, ili barem 2 h nakon obroka, nagovještavajući interakcije s hranom. Gama-scintigrafijsko ispitivanje pokazalo je da se kod tri od osam dobrovoljaca obložene tablete nisu raspale nakon primjene u stanju sitosti ili 30 min prije obroka, dok se u stanju gladovanja nisu raspale samo kod jednog ispitanika. Ipak, i neki drugi čimbenici, osim pH i vremena prolaza su mogli pridonijeti takvom konačnom ishodu: različiti učinci hrane su opaženi kod dvije formulacije za dostavu budezonida u debelo crijevo. Pelete prilagođenog oslobađanja djelatne tvari pokazale su značajno veći C_{\max} i kasniji t_{\max} nakon primjene uz hranu, a različit učinak na apsorpciju je uočen pri primjeni tableta budezonida uz masni i visoko kalorični doručak: u ovom slučaju unos hrane uzrokovao je manju brzinu i obim apsorpcije lijeka. Interakcija lijeka i hrane ili povećani presistemske metabolizam mogu pak pridonijeti nižoj bioraspoloživosti u stanju sitosti. Druga objašnjenja mogu biti povezana s aktivacijom gastrokoličnog refleksa koji vodi brzom pražnjenju materijala koji se nalazi u ileocekalnoj pukotini i daljnjem pokretanju sadržaja duž debelog crijeva, što smanjuje vrijeme raspoloživo za oslobađanje lijeka i otapanje u tekućinama debelog crijeva. Pokazano je da unos hrane uzrokuje pokretanje farmaceutskih oblika s ciljanim oslobađanjem u debelom crijevu distalno duž debelog crijeva u ispitanika kod kojih se dolazak u uzlazni dio debelog crijeva dogodio prije ili istovremeno s unosom hrane, iako je i kasni dolazak u debelo crijevo uočen kad se

farmaceutski oblik nalazio u tankom crijevu za vrijeme hranjenja. Opažena je smanjena količina vode raspoloživa za otapanje, pH vrijednost i površinska napetost u stanju sitosti, iako su povećani puferski kapacitet, osmolalnost, količina kratkolančanih masnih kiselina i žučnih soli također prisutnih u stanju sitosti mogli pridonijeti ubrzanom otapanju farmaceutskih oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari u debelom crijevu (Fedorak i Bistriz, 2005; Wilding i sur., 2001).

4.4.1.2. Utjecaj alkohola

Utjecaj alkohola na farmaceutske oblike odgođenog oslobađanja djelatne tvari vrlo je slabo ispitan. Prijevremeno oslobađanje lijeka uslijed narušavanja mehanizma odgođenog oslobađanja djelatne tvari alkoholom može značajno utjecati na bioraspoloživost oralno primjenjenog lijeka. Puno želučano otpornih oblika se proizvodi korištenjem polimera koji su topljivi u organskom otapalu, kao što je etanol, pa tako duže izlaganje visokim koncentracijama alkohola u želucu može uzrokovati preuranjeno otapanje ovojnice i narušiti ukupnu bioraspoloživost lijeka. U slučaju želučano otpornih farmaceutskih oblika, veći pH u stanju sitosti povezan s unosom alkoholnih pića može imati štetan učinak na želučano otpornu ovojnicu jer je pražnjenje želuca u tom slučaju značajno odgođeno. Dodatak alkohola u medij za ispitivanje oslobađanja različitih oblika prilagođenog oslobađanja mesalazina ubrzava oslobađanje djelatne tvari ovisno o farmaceutsko-tehnološkim svojstvima oblika i vremenu izloženosti alkoholu (Jedinger i sur., 2014).

4.4.2. Pripravci produljenog oslobađanja djelatne tvari

Korištenje različitih pojmova za pripravke produljenog oslobađanja ne znači da se djelatna tvar iz njih oslobađa kinetikom nultog reda ili konstantno. Često se djelatna tvar iz takvih pripravaka oslobađa kinetikom prvog reda. Neki su pripravci prilagođenog oslobađanja građeni od tvari topljivih pri specifičnom pH pa se djelatna tvar iz pripravka oslobađa ovisno o pH probavnog sustava. Djelatna tvar se oslobađa iz idealnog pripravka produljenog oslobađanja konstantnom brzinom te neovisno o pH i ionskoj jakosti unutar cijelog probavnog sustava.

Pripravci produljenog učinka (eng. prolonged-action) sporo oslobađaju djelatnu tvar i osiguravaju neprekidnu dostavu lijeka tijekom produljenog vremenskog perioda. Pripravci produljenog učinka sprječavaju brzu apsorpciju djelatne tvari koja bi rezultirala visokim

Tablica 2. Primjeri lijekova produljenog oslobađanja djelatne tvari za oralnu primjenu (Izvor: internet www.halmed.hr).

Lijek	Djelatna tvar	Oblik (građa i pomoćne tvari)	Doziranje	Utjecaj hrane i pića na bioraspoloživost
Zithromax	Azitromicin	Granule produljenog oslobađanja za oralnu suspenziju; gliceroldibehenat, poloksameri, saharoza, natrijev fosfat tribazični bezvodni, magnezijev hidroksid, hidroksipropilceluloza, ksantanska guma, silicijev dioksid	Za odrasle jednokratna doza od 2,0 g	Primjena lijeka nakon obroka s visokim udjelom masti dovodi do povišene vršne serumske koncentracije i sistemske izloženosti
Flovella	Fluvastatin	Tablete produljenog oslobađanja; mikrokristalinična celuloza, krospovidon, hidroksietilceluloza, magnezijev stearat, pilivinilni alkohol	Individualno, od 20-80 mg dnevno	Hrana usporava apsorpciju
Fromilid	Klaritromicin	Tablete produljenog oslobađanja; natrijev alginat, natrijev kalcijev alginat, laktoza hidrat, povidon, polisorbat, silicijev dioksid, magnezijev stearat, talk, hipromeloza, talk, propilenglikol	U odraslih i djece starije od 12 godina jedna tableta od 500 mg svakih 24 h	Uzimanje lijeka na prazan želudac smanjuje bioraspoloživost 30%
Helex SR	Alprazolam	Tablete prilagođenog oslobađanja djelatne tvari; laktoza hidrat, hipromeloza, magnezijev stearat	Od 0,5-6 mg dnevno	Hrana odgađa apsorpciju
Kvetiapin Edicta SR	Kvetiapin	Tablete produljenog oslobađanja; laktoza hidrat, hipromeloza, natrijev klorid, povidon K30, talk, magnezijev stearat, makrogol	Različito, ovisno o indikaciji	Obrok bogat mastima uzrokuje značajan porast C_{max} od oko 50% te AUC od oko 20%
Naklofen	Diklofenak	Tablete produljenog oslobađanja; saharoza, cetilni alkohol, povidon, silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 6000, polisorbat, talk	Odrasli (stariji od 14 godina) jedna tableta od 100 mg dnevno	Hrana smanjuje brzinu apsorpcije, nakon višekratnog davanja ne utječe na razinu diklofenaka u serumu
Pentasa vrećice 2 g	Mesalazin	Granule produljenog oslobađanja; etilceluloza, povidon	Do 4 g dnevno, ovisno o namjeni	Pri istovremenom uzimanju hrane smanjuje se apsorpcija
Vimovo 500 mg/20 mg	Naproxen i Esomeprazol	Tablete prilagođenog oslobađanja djelatne tvari koje sadrže želučano otporni naproxen i filmom obloženi esomeprazol;	Jedna tableta dva puta dnevno	Primjena lijeka uz hranu nema učinak na opseg apsorpcije naproksena ali značajno odgađa apsorpciju, dok kod esomeprazola smanjuje AUC za 52%

vršnim koncentracijama u plazmi. Većina takvih pripravaka produljuju učinak djelatne tvari, ali ne oslobađaju djelatnu tvar stalnom brzinom. Tablete produljenog učinka srodne su pripravcima iz kojih se djelatna tvar oslobađa kinetikom prvog reda, a različito im je vrijeme postizanja vršnih koncentracija koje je odgođeno. Sistemska koncentracija djelatne tvari oslobođenog iz pripravaka produljenog učinka u pravilu je karakterizirana maksimumom i lokalnim minimumom. Iz takvih pripravaka oslobađanje djelatne tvari nije usklađeno s brzinom njezinog izlučivanja iz tijela zbog čega sistemska koncentracija djelatne tvari nije ravnomjerna.

Pripravci kontinuiranog oslobađanja djelatne tvari izrađeni su s ciljem primjene udarne terapijske doze lijeka (eng. loading dose) nakon koje se djelatna tvar sporije i konstantno oslobađa. Brzina oslobađanja djelatne tvari iz pripravka osigurava zamjenu izlučene djelatne tvari iz cirkulacije, odnosno osigurava njezinu dozu održavanja u cirkulaciji. Primjenom pripravaka kontinuiranog oslobađanja održava se relativno stalna koncentracija djelatne tvari u plazmi s minimalnim fluktuacijama.

4.4.2.1. Vrste pripravaka produljenog oslobađanja djelatne tvari

Općeniti pristup izrade pripravaka produljenog oslobađanja uključuje uporabu: (i) matriksnih sustava s otopljenom ili suspendiranom djelatnom tvari, (ii) spremišnih sustava građenih od jezgre s djelatnom tvari obložene ovojnicom kroz koju djelatna tvar difundira i koja određuje brzinu njezinog oslobađanja ili (iii) različite kombinacije oba pristupa. Unatoč brojnim vrstama dostupnih pripravaka, niti jedan ne funkcionira na osnovu jednog mehanizma oslobađanja djelatne tvari. Oslobađanje djelatne tvari iz većine pripravaka produljenog oslobađanja spoj je procesa koji uključuju otapanje, permeaciju i difuziju. Permeacija vode u pripravak najvažniji je korak mehanizma oslobađanja djelatne tvari. Kontroliranje brzine permeacije vode u pripravak određuje brzinu otapanja djelatne tvari. Nakon otapanja, brzinu oslobađanja djelatne tvari dodatno kontrolira brzina njegove difuzije iz pripravka (Varum i sur., 2010).

4.4.2.1.1. Matriksne tablete koje bubre

Određene pomoćne tvari u vodi bubre i stvaraju fazu sličnu gelu. Gel-faza je prirodna barijera difuziji djelatne tvari iz tablete. Viskozna se gel-faza u vodenoj sredini ne dispergira satima što osigurava zadržavanje neotopljene djelatne tvari u obliku. Djelatne tvar se iz takvih oblika oslobađa difuzijom nakon njezinog potpunog otapanja. Najčešći materijal za geliranje je

želatina. Međutim, želatina se brzo otapa nakon stvaranja gela. Metilceluloza, tragakant, bentonit i alginatna kiselina stvaraju viskozne sustave koji su prikladni matriksi za kontrolu otapanja djelatne tvari. Pripravci izrađeni s takvim pomoćnim tvarima omogućuju oslobađanje djelatne tvari tijekom više sati. Uporabom metilceluloze izrađen je oblik kontinuiranog oslobađanja diazepama za koji je pretpostavljeno plutanje u želucu nakon oralne primjene. U drugom ispitivanju nije opaženo različito zadržavanje u želucu oblika građenih od tvari različitih gustoća, odnosno s obzirom pluta li oblik ili se smješta na dno želuca. Za ovu vrstu oblika najvažniji su parametri koncentracija tvari za geliranje i konzistencija nastalog gela. Dodatno je na brzinu oslobađanja djelatne tvari moguće utjecati različitim udjelima talka ili drugih lipofilnih lubrikanata u obliku (Singh i Kim, 2000).

4.4.2.1.2. Polimerne matriksne tablete

Uporaba polimera u izradi pripravaka produljenog oslobađanja prilično je ispitana. Najvažnije je svojstvo takvih pripravaka produljeno oslobađanje djelatne tvari koje moguće traje danima ili tjednima. Prvi je primjer oralnih matriksnih tableta Gradumet (Abbott Laboratories), registrirani pripravak željeza. Djelatna tvar se oslobađa relativno konstantnom brzinom zbog difuzije iz polimernog matriksa. Matriks smanjuje izloženost sluznice probavnog sustava djelatnoj tvari, što je korisno za pripravke željeza jer iritiraju sluznicu. Nakon potpunog oslobađanja djelatne tvari matriks se najčešće izlučuje nepromijenjen stolicom.

Polimerne matriksne tablete relativno su sigurne za oralnu primjenu. U stanjima smanjenog motiliteta probavnog sustava, takve je oblike potrebno izbjegavati zbog mogućeg nagomilavanja u probavnom sustavu ili zbog njegove opstrukcije. Za razliku od nepopularnosti oralnih matriksnih pripravaka kontinuiranog oslobađanja, matriksne tablete za implantaciju relativno su popularne (Kulinowski i sur., 2015).

Uporaba biorazgradljivih polimera u izradi pripravaka produljenog oslobađanja u središtu je brojnih ispitivanja. Često se koristi polimer polimljične kiseline koji se u organizmu razgrađuje na prirodnu mliječnu kiselinu, čime je riješen problem uklanjanja implantata (Fredenberg i sur., 2011).

Za izradu farmaceutskih oblika dostupno je sve više polimera, a uključuju poliakrilate, metakrilate, poliestere, kopolimere etilen-vinil-acetata (EVA), poliglikolnu kiselinu, polimljičnu kiselinu i silikone (Almeida i sur., 2011). Iz oblika izrađenih od hidrofilnih polimera (npr. poliglikolne i polimljične kiseline) djelatna tvar se postupno oslobađa zbog

erozije oblika u vodenoj sredini. Brzinu oslobađanja djelatne tvari moguće je prilagoditi miješanjem dva polimera. Uporabom većeg udjela hidrofilnog polimera u smjesi povećava se brzina oslobađanja. Dodatkom niskomolekulskih polilaktata obliku građenom od polilaktatnih polimera povećava se brzina oslobađanja djelatne tvari i omogućuje izrada sustava produljenog oslobađanja. Vrsta plastifikatora i stupanj njegovog umreženja dodatno mijenja brzinu oslobađanja djelatne tvari. Brojne se djelatne tvari uklapaju u polimere pri njihovoj kemijskoj sintezi iz monomera. Na duljinu polimernog lanca, stupanj umreženja i druga svojstva moguće utječu svjetlost, toplina i druga sredstva. Na taj je način moguće mijenjati brzinu oslobađanja djelatne tvari iz polimernih matriksnih sustava (Knoos i sur., 2013; Maderuelo i sur., 2011; Stankovic i sur., 2015). Djelatna tvar se iz polimernih matriksnih sustava moguće oslobađa danima, tjednima ili čak mjesecima. Takvi se sustavi često preporučuju kao nosači peptida i proteina. Biokompatibilni kopolimer etilen-vinil-acetata produljuje oslobađanje inzulina na animalnom modelu štakora (Fonte i sur., 2015; Mukhopadhyay i sur., 2012; Renukuntla i sur., 2013).

Hidrofobni polimeri omogućuju oslobađanje djelatne tvari bez promjene oblika pripravka pri eroziji matriksnog sustava. Polimernim matriksnim sustavima moguće je prevladati problem nepotpunog oslobađanja djelatne tvari. Količina djelatne tvari uklopljene u oblik utječe na brzinu njezinog oslobađanja iz oblika. Za razliku od oralne primjene, nakon implantacije ili nekog drugog načina primjene pripravak se nalazi u stabilnijem okruženju pa oslobađanje djelatne tvari iz polimernog matriksa može trajati danima ili tjednima (Jambwa i sur., 2011).

4.4.2.1.3. Pripravci kontinuiranog oslobađanja tipa peleta

Pelete kao pripravci kontinuiranog oslobađanja često upućuju na oblike tipa granula. Granule se izrađuju oblaganjem čestica djelatne tvari uz preoblikovanje jezgri od škroba, saharoze i laktoze. Priprava jezgri je spora. Grube granule satima se vrte u posudi za oblaganje te potom razvrstavaju s obzirom na veličinu čestica. Ovisno o otopini za oblaganje, djelatna tvar se iz obloženih granula relativno brzo oslobađa. Otopine za oblaganje mogu biti vodene ili nevodne, a prednost imaju vodeni sustavi. Uporabom nevodenih otopina za oblaganje moguće je zadržavanje otapala u pripravku. Njegovo je uklanjanje pri proizvodnji opasno za osoblje i okoliš. Nakon izrade granula, moguće ih je oblagati ovojnicom radi kontinuiranog ili produljenog oslobađanja djelatne tvari.

Granule različitog oblaganja izrađuju se uporabom različitih količina otopine za oblaganje. Pažljivim miješanjem različitih granula postižu se potrebni profili oslobađanja djelatne tvari. Kontrolirano oslobađanje djelatne tvari postiže se miješanjem obloženih granula različito topljivim tvarima za oblaganje. Uporabom smjese granula moguće je izraditi oblik s dvije doze djelatne tvari. Smjesa granula brzog oslobađanja i granula sa želučanootpornom ovojnicom osigurava oslobađanje druge doze djelatne tvari u crijevima (Palugan i sur., 2015).

Farmaceutski oblici tipa peleta izrađuju se u obliku kapsula ili tableta. Kada se pelete izrađuju u obliku tableta, granule se umjereno komprimiraju da se ne oštete. Tabletama se obično dodaje sredstvo za raspadanje radi brzog oslobađanja granula nakon primjene. Djelatnoj tvari u obliku peleta smanjuje se mogućnost iritacije probavnog sustava jer su njezinim sporim oslobađanjem izbjegnute visoke koncentracije u želucu.

Brojni pripravci produljenog oslobađanja osnivaju se na konceptu granula. Glavna je prednost peleta njihovo zadržavanje u želucu relativno neovisno o njegovom pražnjenju. Pri svakom pražnjenju želuca dio peleta iz kapsule s mnoštvom peleta odlazi u tanko crijevo. Suprotno tome, tableta produljenog oslobađanja može se zadržati u želucu relativno dugo zbog nepredvidivog pražnjenja želuca. Pražnjenje želuca posebno je važno za pravilno oblikovanje pripravaka sa želučanootpornom ovojnicom. Tablete sa želučanootpornom ovojnicom moguće se zadržavaju satima u želucu zbog hrane, dok na pelete sa želučanootpornom ovojnicom hrana u želucu gotovo nema učinka (Abdul i sur., 2010; Jambwa i sur., 2011).

4.4.2.1.4. Tablete produljenog učinka

Učinak djelatne tvari moguće je produljiti smanjenjem njezine topljivosti, što rezultira sporim otapanjem djelatne tvari tijekom nekoliko sati. Topljivost djelatne tvari ovisi o obliku njezine soli. Ispitivanja topljivosti različitih soli djelatnih tvari među prvim su ispitivanjima u razvoju pripravka. Obično su bazični ili kiseli oblici djelatnih tvari topljiviji u odnosu na njihove soli. Natrijev fenobarbital topljiviji je oblik djelatne tvari u odnosu na kiseli oblik fenobarbitala. Difenhidramin HCl topljiviji je oblik djelatne tvari u odnosu na bazični oblik difenhidramina.

Kada nije prikladno pripremiti manje topljivi oblik djelatne tvari, uz određene pomoćne tvari moguće je izraditi granulat s ciljem sporijeg otapanja djelatne tvari. Često se za izradu oblika koriste masne ili voštane lipofilne tvari. Tvari za stvaranje hidrofobne barijere usporavaju prodiranje vode u tabletu i njezino otapanje (npr. stearinska kiselina, ricinusov vosak, visokomolekulski polietilen glikoli (Carbowax), gliceril-monostearat, bijeli vosak, spermaceti

ulje). Brojne tvari za kliženje moguće je primijeniti kao lipofilne tvari za usporavanje otapanja. Visoki udjeli magnezijevog stearata i hidrogeniranog biljnog ulja (Sterotex) koriste se u pripravcima za kontinuirano oslobađanje djelatne tvari. Glavni je nedostatak takvih oblika održavanje reproducibilnog oslobađanja djelatne tvari nakon oralne primjene zbog utjecaja probave, temperature i mehaničkog stresa na lipofilne tvari pripravka, odnosno oslobađanje djelatne tvari (Rosiaux i sur., 2014).

4.4.2.1.5. Ionsko-izmjenjivački pripravci

Ionsko-izmjenjivački pripravci obično su izrađeni od netopljive smole s kationskim ili anionskim djelatnim tvarima. Anionska je ionsko-izmjenjivačka smola negativno nabijena pa se u međudjelovanju s kationskim djelatnim tvarima stvara netopljivi kompleks djelatna tvar-smola koji se oralno ne apsorbira. Nakon oralne primjene takvog kompleksa, na smoli se kationi probavnog sustava (npr. K^+ , Na^+) izmjenjuju s kationskom djelatnom tvari koja se tako oslobađa iz smole i relativno brzo apsorbira. Glavni je nedostatak ionsko-izmjenjivačkih pripravaka promjenjiva količina aniona i kationa u probavnom sustavu koju je teško kontrolirati što otežava osiguranje dosljednog mehanizma i brzine oslobađanja djelatne tvari. Nedostatak je također moguće međudjelovanje smole s nutrijentima i djelatnim tvarima u probavnom sustavu.

Ionsku izmjenu moguće je koristiti u tekućim pripravcima produljenog oslobađanja. Prednost je takvih pripravaka zaštita organizma od vrlo gorkih ili iritirajućih djelatnih tvari. Ionsko-izmjenjivačke pripravke moguće je oblagati radi poboljšanja kontrole kontinuiranog oslobađanja. Dekstrometorfan izrađen je u obliku ionsko-izmjenjivačkog pripravka (Tussionex) radi maskiranja gorkog okusa djelatne tvari i produljenja njezinog učinka. Amfetamin (anoreksik) je u prošlosti vezan na ionsko-izmjenjivačku smolu radi produljenog oslobađanja (Malaterre i sur., 2009).

4.4.2.1.6. Tablete s jezgrom

Tableta s jezgrom je tableta u tableti. Djelatna tvar se iz jezgre tablete obično sporo oslobađa, dok omotač tablete sadrži dozu brzog oslobađanja djelatne tvari. Izrada tableta s jezgrom zahtijeva dva granulata. Granulat za izradu jezgre obično se umjereno komprimira te premiješta u drugu matricu gdje se drugi granulat s dodanim pomoćnim tvarima dalje komprimira te oblikuje konačna tableta.

Kako bi se produljilo oslobađanje djelatne tvari granulat za izradu jezgre moguće je obložiti hidrofnim tvarima. Takav oblik ponekad se naziva tableta s jezgrom spore erozije jer jezgra sadži nedovoljno ili ne sadži tvari za raspadanje tablete. Jezgru grade voskovi, guma ili polimeri. Brojne su tablete spore erozije zaštićene patentom i tržišno dostupne pod različitim zaštićenim nazivima.

Uspješnost izrade tableta s jezgrom ovisi o svojstvima djelatne i pomoćnih tvari. Općenito je pravilo da brzina oslobađanja djelatne tvari ovisi o čvrstoći pripravka. Kontrola čvrstoće i procesnih parametara kritični su za izradu tableta dosljedne brzine oslobađanja.

Tablete s jezgrom povremeno se koriste za izbjegavanje fizičkih inkompatibilnosti tvari sadržanih u pripravku. Tako su tablete s jezgrom korištene za izradu puferiranog oblika acetilsalicilne kiseline radi izbjegavanja žutog obezbojenja dvije inkompatibilne tvari pri starenju pripravka (Abdul i Poddar, 2004; Abebe i sur., 2014).

4.4.2.1.7. Mikrokapsuliranje

Mikrokapsuliranje je postupak oblaganja čestica djelatne tvari mikroskopskih dimenzija posebnim materijalom radi poboljšavanja fizičkih i kemijskih svojstava djelatne tvari. Najčešće je mikrokapsulirana acetilsalicilna kiselina. Oblaganjem čestica acetilsalicilne kiseline etilcelulozom poboljšavaju se njezina reološka svojstva. Tablete izrađene s mikrokapsuliranom acetilsalicilnom kiselinom sporije oslobađaju djelatnu tvar u odnosu na jednostavne tablete acetilsalicilne kiseline.

Koriste se brojni postupci za mikrokapsuliranje djelatnih tvari. Postupak mikrokapsuliranja acetaminofena uključuje suspendiranje djelatne tvari u vodi uz miješanje. Etilceluloza za oblaganje otapa se u cikloheksanu. Pripravljene se otopine pomiješaju uz zagrijavanje i miješanje. Kako cikloheksan otparava zbog zagrijavanja, tako se čestice acetaminofena oblažu etilcelulozom. Mikrokapsulirani acetaminofen sporo se oslobađa jer ovojnica od etilceluloze nije topljiva u vodi i barijera je difuziji lijeka iz mikrokapsula. Količina etilceluloze u ovojnici oko čestica acetaminofena određuje brzinu oslobađanja. Mikrokapsuliranjem se također smanjuje gorki okus djelatne tvari. Izrada mikrokapsula nije dovoljno standardiziran postupak za proizvodnju reproducibilnih šarži pripravka i često je potrebno miješanje različitih mikrokapsula radi postizanja potrebne brzine otapanja (Arifin i sur., 2006; McClements, 2015).

4.4.2.1.8. Osmotski pripravci produljenog oslobađanja

Osmotske su pumpe novi koncept pripravaka produljenog oslobađanja. Oslobađanje djelatne tvari kontrolirano je osmotskim mehanizmom koja pušta konstantnu količinu vode u sustav otapanjem i oslobađanjem konstantne količine djelatne tvari u jedinici vremena ili korištenjem sustava “push-pull” koji izbacuje djelatnu tvar konstantnom brzinom iz sustava s ulazom vode u osmotski odjeljak koji ima mogućnost širenja. Djelatna tvar se oslobađa kroz otvor na tableti izrađen laserom (Prabakaran i sur., 2004).

Novi osmotski terapijski sustav L-Oros Softcap (Alza) poboljšava bioraspoloživost slabo topljivih djelatnih tvari njihovim oblikovanjem u meku želatinsku jezgru i osiguranjem produljenog oslobađanja kroz otvor napravljen u osmotski kontroliranom omotaču. Meka želatinska kapsula okružena je barijernim slojem, proširenim osmotskim slojem i membranom koja kontrolira brzinu oslobađanja. Otvor za oslobađanje djelatne tvari načinjen je kroz tri vanjska sloja, ali ne i kroz želatinski omotač. Nakon primjene voda permeira kroz membranu koja kontrolira brzinu oslobađanja i aktivira osmotski mehanizam širenja. Zbog toga se povećava hidrostatski tlak u sustavu, otopina djelatne tvari prodire kroz hidratizirani omotač želatinske kapsule prema otvoru za oslobađanje djelatne tvari te se pumpa iz sustava. Na kraju procesa otopljena je djelatna tvar istisnuta, a omotač meke želatinske kapsule spljošten. Osmotski sloj, smješten između unutrašnjeg sloja i membrane koja kontrolira brzinu oslobađanja, odgovoran je za pumpanje tekućeg oblika iz sustava. Pri hidrataciji taj sloj može gelirati. Kontinuirano visoki osmotski tlak osigurava konstantno oslobađanje. Taj sloj treba biti građen od hidrofilnog visokomolekulskog polimera i osmotske tvari. Izazov je razviti otopinu za oblaganje s hidrofilnim visokomolekulskim polimerom, a kao otapalo najčešće se koristi smjesa etanola i vode (Ali i Sayed, 2013; Verma i sur., 2002; Waterman i sur., 2009)

4.4.2.1.9. Prednosti i nedostaci pripravaka produljenog oslobađanja

Pripravci produljenog oslobađanja osiguravaju nekoliko važnih prednosti uklopljene djelatne tvari u odnosu na istu djelatnu tvar izrađenu u obliku pripravaka trenutnog oslobađanja. Produljeno oslobađanje djelatne tvari osigurava njezinu kontinuiranu terapijsku koncentraciju u sistemske cirkulaciji; kontinuirana terapijska koncentracija djelatne tvari pruža produljen i dosljedan klinički terapijski odgovor. Ako djelatna tvar konstantnom brzinom ulazi u sistemske cirkulaciju, tada sistemska koncentracija djelatne tvari ne fluktuirá između minimalnih i maksimalnih vrijednosti, a što je svojstveno višekratnom doziranju pripravaka trenutnog oslobađanja. Fluktuiranje koncentracije djelatne tvari u sistemske cirkulaciji prema

relativno visokim koncentracijama često rezultira nuspojavama lijeka, odnosno izostajanju terapijskog učinka lijeka u slučaju fluktuiranja prema relativno niskim sistemskim koncentracijama djelatne tvari. Pripravci produljenog oslobađanja povećavaju suradljivost bolesnika. Naime, u slučaju primjene lijeka jednom dnevno bolesnik nije u mogućnosti zaboraviti drugu dozu lijeka toga dana. Zbog produljenog intervala primjene, doziranje ne ometa san bolesnika. Zbog produljene raspoloživosti djelatne tvari u organizmu, bolesnik ne osjeća tegobe povezane sa supsterapijskim koncentracijama lijeka. Ne treba zaboraviti niti ekonomske pogodnosti jer je jedna doza djelatne tvari u obliku pripravka produljenog oslobađanja često povoljnija u odnosu na ekvivalentnu dozu djelatne tvari u obliku tableta brzog oslobađanja koje se primjenjuju nekoliko puta dnevno. Jednokratnom dnevnom primjenom lijeka smanjuju se troškovi zdravstvenih djelatnika, u slučajevima kada bolesnik nije u mogućnosti samostalno uzimati terapiju.

Djelatne tvari relativno dugog vremena polueliminacije (npr. klorfeniramin) karakteristično su dugog farmakološkog učinka. Pri višekratnoj dnevnoj primjeni takvih lijekova opažene su minimalne fluktuacije koncentracije djelatne tvari u sistemske cirkulaciji. U pravilu djelatne tvari takvih svojstava nije potrebno izrađivati u obliku pripravaka produljenog oslobađanja. Ipak, izrada takvih djelatne tvari u obliku pripravaka produljenog oslobađanja opravdana je smanjenjem njihovih nuspojava te prikladnijom primjenom i boljom suradljivošću bolesnika. Suprotno tome, djelatne tvari kratkog vremena polueliminacije učestalo se doziraju radi održavanja terapijskog učinka. Izradom takvih djelatne tvari u oblike produljenog oslobađanja održava se terapijska djelotvornost kroz dulji vremenski period.

Brojni su nedostaci opaženi uporabom pripravaka produljenog oslobađanja. U slučaju nuspojava ili slučajnih otrovanja, pripravak je produljenog oslobađanja teže ukloniti iz organizma u usporedbi s konvencionalnim oblikom. Zbog međudjelovanja djelatne tvari i sadržaja probavnog sustava te promjena motiliteta probavnog sustava, djelatna tvar se primjenom oralnih pripravaka produljenog oslobađanja moguće promjenjivo ili nepredvidljivo apsorbira. Oblici produljenog oslobađanja obično nisu praktični za djelatne tvari koji se primjenjuju u relativno visokim dozama (npr. 500 mg). S obzirom da pripravci produljenog oslobađanja sadrže dva ili više puta veću dozu djelatne tvari u odnosu na dozu sadržanu u konvencionalnim pripravcima, takav je pripravak katkada prevelik za jednostavnu primjenu gutanjem.

Pripravci produljenog oslobađanja sadrže dva ili više puta veću dozu djelatne tvari u odnosu na dozu djelatne tvari sadržanu u konvencionalnim pripravcima. Za takve pripravke postoji rizik oslobađanja znatno veće količine djelatne tvari u odnosu na očekivanu ili povećanja brzine oslobađanja djelatne tvari u mjeri kojom je moguće postići neželjene koncentracije djelatne tvari u sistemskej cirkulaciji.

U posljednje vrijeme proizvođači izrađuju nove pripravke produljenog oslobađanja za djelatne tvari kojima je istekla patentna zaštita. Iako takvi pripravci imaju već spomenute prednosti, cijena terapije primjenom pripravaka produljenog oslobađanja može biti značajno veća u usporedbi s generičkim lijekovima izrađenim u obliku konvencionalnih pripravaka (Agrawal i sur., 2014; Thombre, 2005).

4.4.2.2. Utjecaj hrane

Utjecaj hrane i alkohola na bioraspoloživost oralnih oblika produljenog oslobađanja djelatne tvari mogu kompromitirati sigurnost primjene takvih formulacija koje često sadrže visoke koncentracije lijeka jer osiguravaju kontinuirano oslobađanje i terapijsku koncentraciju djelatne tvari tijekom cijelog dana. Zbog toga regulatorna tijela zahtijevaju od generičkih proizvođača lijekova prilagođenog oslobađanja djelatne tvari koji se doziraju jednom dnevno klinička ispitivanja bioekvivalencije u stanju sitosti i stanju gladovanja, kako bi ih se moglo izravno usporediti s izvornim lijekom. Utjecaj hrane na oralnu bioraspoloživost djelatne tvari iz oblika s produljenim oslobađanjem ovisi o vrsti oblika i mehanizmu oslobađanja djelatne tvari. Također, osjetljivost na mehanički stres, posebice prilikom prolaska kroz pilorus i ileocekalni spoj ima utjecaj na bioraspoloživost. Logično je za očekivati da su jedinični oblici osjetljiviji na mehanički stres iako je i kod višejediničnih oblika uočeno da nakon namakanja, a zbog smanjene tvrdoće, može zbog mehaničkog oštećenja uzrokovanog hranom doći do preuranjenog oslobađanja djelatne tvari.

Ispitivanja uz hranu pokazuju kraći t_{\max} i veći C_{\max} verapamila koji se primjenjivao u obliku s produljenim oslobađanjem u odnosu na verapamilske pelete obložene etilcelulozom, a koje imaju sličnu bioraspoloživost u stanju gladovanja. Ovo je nedvojbeno posljedica duljeg zadržavanja i izloženosti tekućini u gornjem dijelu probavnog sustava. Povećanje volumena tekućine u želucu nakon obroka je neizbježno. Međutim, u tankom i debelom crijevu volumen je tekućine gotovo podjednak u stanju gladovanja i sitosti. Ispitivana je i promjena okoliša u želucu i proksimalnom dijelu tankog crijeva kao odgovor na obrok, posebice masni, koja se

odvija zbog indukcije lučenja gušterače, žuči i lipoliza. Na kapacitet solubilizacije intestinalnih tekućina u stanju sitosti uvelike utječe brzina sekrecije žučnih soli, lipolize i sinteze drugih masnih sastavnica kao fosfolipida, mono- i diglicerida i masnih kiselina. Utvrđena je velika interindividualna razlika u sastavu intestinalnih fluida nakon obroka: produkti razgradnje masti variraju između 0 i 5,5 mg/ml u stanju gladovanja te između 3,1 i 224 mg/ml nakon obroka, a žučne soli između 2,0 i 9,0 mM u stanju gladovanja i 4,4 i 30,3 mM nakon masnog obroka.

Farmakoscintigrafijsko ispitivanje pokazuje da se minitablete produljenog oslobađanja diltiazema primjenjene u stanju gladovanja u potpunosti raspadaju u debelom crijevu omogućujući produljeno oslobađanje lijeka i jednoličnu apsorpciju duž cijelog probavnog sustava. Suprotno tome, primjena istog oblika lijeka nakon masnog obroka rezultira produljenjem zadržavanja u želucu i raspadanje oblika u želucu u 6 od 8 ispitanika. U stanju sitosti peristaltička aktivnost u distalnom želucu pospješuje miješanje i mljevenje krutog sadržaja te kontrolira prijelaz himusa u dvanaesnik. Upravo ova peristaltička aktivnost, ovisna o osmotskom tlaku i energetske vrijednosti himusa, igra ulogu u pražnjenju želuca. Što je kalorijska vrijednost obroka veća, to je manji volumen koji izlazi iz želuca. Također je opaženo da prehrambeni šećeri i soli, često prisutni u zapadnjačkoj prehrani, mogu ubrzati oslobađanje lijeka iz hidroksipropilmetilceluloznog (HPMC) matriksa, kao najpopularnije sirovine za izradu oblika s produljenim oslobađanjem djelatne tvari. Pri visokoj koncentraciji prehrambenih šećera narušena je hidratacija polimera i stvaranje sloja gela, zbog čega oblik postaje više osjetljiv na mehaničko oštećenje u punom želucu. Suprotno, *in vitro* ispitivanja pokazuju odgođeno oslobađanje djelatne tvari iz HPMC matriksa u prisutnosti lipidnih emulzija, kao značajne sastavnice prehrane s visokim udjelom masti. Zahtjevi za provođenje ispitivanja bioekvivalencije u stanju sitosti za generičke lijekove s produljenim oslobađanjem djelatne tvari posljedica su navedenih opažanja (tj. da hrana može utjecati na djelovanje i integritet lijeka). Npr., primjena generičke erodibilne tablete nifedipina nakon visoko masnog američkog doručka rezultirala je prekomjernom dozom i povećanjem razine nifedipina u plazmi 3-4 puta, dok je osmotski pokrenut sustav pokazao slabo povećanje bioraspoloživosti u odnosu na stanje gladovanja, što nam govori o nedostatku bioekvivalencije ove dvije formulacije u stanju sitosti. U komparativnom ispitivanju generičke osmotske pumpe i erodibilne želučanootporne tablete u svih 24 ispitanika opažena je odgođena apsorpcija lijeka za erodibilne želučanootporne tablete nakon unosa masnog doručka. Više generičkih lijekova s produljenim oslobađanjem nifedipina pokazuju osjetljivost na mehanički stres, što se može

povezati s utjecajem hrane i nedostatkom izdržljivosti koji su uočeni u prijašnjim ispitivanjima bioekvivalencije (Jambwa i sur., 2011).

4.4.2.3. Utjecaj alkohola

Promatranje utjecaja alkohola na oralnu bioraspoloživost Palladone XL te njegovo posljedično povlačenje s tržišta privuklo je pozornost na glavne rizike povezane s istodobnom primjenom određenih lijekova i alkoholnih pića. Utjecaj alkohola na *in vivo* farmakokinetički profil hidromorфона je puno umjereniji ako se hidromorfon izradi kao OROS (eng. osmotic pump system). Ispitivanja potvrđuju da za oblike s produljenim oslobađanjem morfin sulfata unos alkohola nije imao utjecaja u stanju sitosti i gladovanja, što nam pokazuje koliki potencijal mogu imati određeni oblici u smislu izbjegavanja interakcija s alkoholom. Pokazano je da unos alkohola ne utječe na farmakokinetičke parametre nakon primjene kapsula s produljenim oslobađanjem karvedilola, unatoč vrlo brzom oslobađanju djelatne tvari pri *in vitro* ispitivanjima. Kontradiktorni rezultati objašnjeni su na osnovi *in vivo* ponašanja u stanju sitosti: veći volumen tekućine u želucu u stanju sitosti pridonosi razrijeđenju, što smanjuje potencijalni učinak alkohola na oblike prilagođenog oslobađanja djelatne tvari. Uz različite utjecaje hrane na fiziologiju probavnog sustava, unos alkohola također utječe na motoričku aktivnost i sastav tekućina. Pokazano je da su otapanje i oslobađanje lijeka iz nekoliko farmaceutskih oblika s produljenim oslobađanjem djelatne tvari značajno povećani uz alkohol, što može značajno utjecati na farmakokinetiku lijeka, odnosno povećati brzinu apsorpcije iz probavnog sustava ako alkohol pozitivno djeluje na topljivost i permeabilnost lijeka. Neke su pomoćne tvari bolje topljive u vodenoj sredini s povećanim udjelom alkohola i na taj način uzrokuju brže oslobađanje lijeka.

Nekoliko izvješća su postavila pitanje mogućih promjena induciranih alkoholom koje utječu na oslobađanje lijeka iz farmaceutskih oblika prilagođenog oslobađanja preko *in vitro* ispitivanja otapanja. Pokazano je da se oblici s produljenim oslobađanjem koji sadrže opioide oksikodon hidroklorid, hidromorfon hidroklorid i morfin sulfat razlikuju u osjetljivosti na alkohol u otapalu. U ovom ispitivanju na oslobađanje djelatne tvari iz matriksnih sustava nije utjecao alkohol, dok su višejedinični sustavi obloženi etilcelulozom pokazivali brže oslobađanje djelatne tvari pri malim koncentracijama etanola. Također je pokazano da su hidrofilni matriksi koji sadrže felodipin, gliklazid ili metformin hidroklorid neosjetljivi u *in vitro* ispitivanjima na izlaganje etanolu u koncentracijama do 40%, bez obzira na razinu viskoznosti HPMC. Međutim, drugo ispitivanje pokazuje da se aspirin iz HPMC matriksnih

sustava brže *in vitro* oslobađa zbog sporije hidratacije polimera u prisutnosti etanola. Filmovi građeni od smjese etilceluloze i HPMC pokazuju brže raspadanje farmaceutskog oblika u prisutnosti etanola.

Pri razvoju opisanih farmaceutskih oblika nužno je potrebno provesti *in vitro* ispitivanja oslobađanja u medijima za ispitivanje koji sadrže različite udjele etanola, a kako bi se procijenila cjelovitost oblika, poboljšao dizajn oblika i spriječilo naglo oslobađanje uklopljene djelatne tvari.

4.5. FARMACEUTSKO-TEHNOLOŠKI PRISTUPI NAMIJENJENI PREVLADAVANJU UTJECAJ HRANE I ALKOHOLA

Odabir formulacije za dostavu lijeka oralnim putem može značajno utjecati na pojačanje ili smanjenje utjecaja hrane i alkohola na oralnu bioraspoloživost tako primjenjenog lijeka. Tako je, na primjer, uočeno da ciljanje dostave trientina na srednji ili donji dio tankog crijeva uz pomoć oblaganja želučanootpornom ovojnicom poništava negativne učinke hrane koji se javljaju pri primjeni u obliku otopine. Smatra se da se to događa zbog produljenog zadržavanja oblika u želucu i distalnog oslobađanja lijeka iz formulacije čime se izbjegavaju fizikalno-kemijske interakcije lijeka s hranom. Slično, i bioraspoloživost DX-9065 primjenjenog u obliku kapsule je ograničena u stanju gladovanja, a dodatno smanjena u stanju sitosti. Izrada želučanootporne tablete povećava bioraspoloživost pet puta te smanjuje interakcije s hranom ograničavajući interakciju sa žučnim solima, koje se eksponencijalno povećavaju u duodenumu uslijed nastupa sitosti. Želučanootporni oblik rizedronata je odobren za primjenu što nudi priliku da se sigurno primjenjuje s hranom, što pokazuje značajan napredak u odnosu na ranije pripravke koji su se zbog opasnosti od kelatiranja s komponentama hrane morali uzimati na prazan želudac. Jezgra tablete sadrži lijek i EDTA, a ovojnica je načinjena od želučanootpornog polimera, te oslobađa sadržaj u tankom crijevu. Na ovaj način EDTA djeluje kao sakupljač komponenti hrane (npr. kalcijevih iona) pa se lijek može slobodno apsorbirati. Ovo je primjer kako proces oblaganja prevladava učinke hrane, iako je EDTA glavna sirovina koja omogućuje nesmetanu apsorpciju, ovojnica je ta koja omogućuje da se i lijek i EDTA oslobađaju istodobno, i to tek u tankom crijevu.

Propiverin prolazi ekstenzivan metabolizam putem intestinalnog CYP 3A4 i efluksnih transportera. Slabiji metabolizam u donjem dijelu tankog crijeva i u debelom crijevu pridonosi većoj bioraspoloživosti propiverina nakon uklapanja u oblik s produljenim oslobađanjem, a u

usporedbi s oblikom trenutnog oslobađanja koji uvjetuje izraženiji metabolizam u stanju sitosti i gladovanja. Zanimljivo, nije uočen nikakav utjecaj hrane za oblik produljenog oslobađanja, jer se lijek može apsorbirati i distalnije u crijevima. U slučaju oblika s trenutnim oslobađanjem uz visoko masni obrok povećana je bioraspoloživost lijeka. Jedno od mogućih objašnjenja može biti modulacija metaboličke aktivnosti intestinalog CYP 3A4 enzima i inhibicija efluksnih transportera žučnim solima i masnim sastavnicama hrane. Druge sastavnice hrane također mogu uzrokovati slične učinke; npr. sok od grejpa je dobro poznati inhibitor aktivnosti CYP enzima i efluksnih transportera. Lista lijekova koji se metaboliziraju intestinalnim CYP 3A4 enzimom je velika, a njihova interakcija sa sokom od grejpa može dovesti do ozbiljnih nuspojava zbog dramatičnog povećanja bioraspoloživosti.

Noviji oblici odgođenog oslobađanja djelatne tvari koji su dizajnirani tako da ciljaju ileocekalnu regiju te iskorištavaju probavne bakterije da potaknu oslobađanje lijeka su se pokazali učinkovitima neovisno o režimu uzimanja obroka. Primjerice, peleti teofilina obloženi smjesom etilceluloze i amiloze pokazali su sličnu bioraspoloživost u stanju gladovanja i u stanju sitosti u ispitivanju križnog dizajna, a unatoč dužem zadržavanju u želucu u stanju sitosti i izloženosti višoj razini gušteračnih enzima tijekom prolaska kroz tanko crijevo. Pristup oblaganju tableta ovojnicom od 8 mm kod kojih je oslobađanje djelatne tvari potaknuto bakterijama ili promjenama pH rezultiralo je oblikovanjem otpornijih oblika s oslobađanjem u ileo-kolonolnom dijelu, s ciljanjem na kolon u stanju gladovanja, stanju sitosti te stanju prije jela. Dinamičke promjene koje nastaju kao posljedica unosa hrane nisu utjecale na takve oblike odgođenog oslobađanja (Asare-Addo i sur., 2011).

Pokazano je da na inovativni oblik s produljenim oslobađanjem verapamila izrađen ekstruzijom taljenjem ne utječe etanol do udjela 40% etanola u mediju za in vitro ispitivanje oslobađanja djelatne tvari. Suprotno tomu, pri ispitivanju drugih oblika odgođenog oslobađanja verapamila u mediju s 20-40% etanola, dogodilo se naglo oslobađanje doze, te je 100% doze lijeka oslobođeno u roku od 2 h. Nedavno je odobren za primjenu novi materijal za oblaganje (aquacoatR ARC) s tvrdnjom da gradi ovojnicu oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari koja je otporna na utjecaj alkohola. Ovaj proizvod kombinira polimernu sirovinu netopljivu u etanolu (guar gumu) i etilcelulozu kao polimernu sirovinu netopljivu u mediju bez etanola, te ima kombinirana svojstva oba polimera što pridonosi prevladavanju naglog oslobađanja i učinka djelatne tvari uz alkohol (Sjogren i sur., 2014).

4.6. *IN VITRO* SIMULACIJA UTJECAJA HRANE I ALKOHOLA NA OSLOBAĐANJE DJELATNE TVARI IZ FARMACEUTSKIH OBLIKA PRILAGOĐENOG OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI

Klinički značaj utjecaja hrane na oralnu bioraspoloživost lijeka teško je predvidljiv iz standardnih postupaka *in vitro* ispitivanja oslobađanja djelatne tvari. *In vitro* simulacija stanja sitosti, pogotovo u želucu i tankom crijevu, ograničena je zbog velike varijabilnosti sastava obroka u svakodnevnom životu, te standardna formula nikad neće moći precizno simulirati situaciju *in vivo*. Jednako tako, uspješno predviđanje promjena induciranih hranom na oralnu bioraspoloživost lijeka je jako ovisno o karakteristikama lijeka i dizajnu oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari (Delvadia i sur., 2012; Fadda i sur., 2008; Khan, 1996; Kostewicz i sur., 2014; Markopoulos i sur., 2015).

5. ZAKLJUČAK

Mnogo je čimbenika u probavnom sustavu podložno promjenama uzrokovanim hranom. Prilikom hranjenja mijenja se vrijeme zadržavanja želučanog sadržaja, pH u želucu i crijevima, peristaltička aktivnost i mehanički stres, količina tekućine i mnogi drugi. Navedeni čimbenici različito utječu na različite farmaceutske oblike. Negativne posljedice istodobne primjene hrane i farmaceutskih oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari izraženije su kod farmaceutskih oblika produljenog oslobađanja djelatne tvari koji često sadrže veliku dozu djelatne tvari, namjenjenu kontinuiranom oslobađanju tijekom cijelog dana. Hrana može izazvati „dose-dumping“ učinak, odnosno naglo oslobađanje cjelokupne doze sadržane u farmaceutskom obliku prilagođenog oslobađanja djelatne tvari, što može dovesti do toksičnih učinaka. Kod farmaceutskih oblika odgođenog oslobađanja djelatne tvari hrana može izazvati prijevremeno oslobađanje doze što smanjuje djelotvornost lijeka.

Uočeno je da su i kod farmaceutskih oblika produljenog oslobađanja i kod farmaceutskih oblika odgođenog oslobađanja djelatne tvari višejedinični oblici manje osjetljivi na utjecaj hrane od jediničnih oblika. Hrana kod jediničnih, većih farmaceutskih oblika uzrokuje dulje zadržavanje u želucu što može imati za posljedicu dezintegraciju ili promjenu u strukturi farmaceutskog oblika što narušava mehanizam prilagođenog oslobađanja. Također, povećava se izloženost tekućini, a time i otapanje djelatne i pomoćnih tvari. Višejedinični oblici nakon primjene brzo se raspršuju pa je njihov prolaz duž probavnog sustava manje ovisan o brzini pražnjenja želuca i crijevnoj peristaltici, a zbog manje veličine su i manje podložni mehaničkom stresu.

Učinak istodobne primjene alkohola i farmaceutskih oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari također nije jednoznačan. Utjecaj alkohola na farmaceutske oblike prilagođenog oslobađanja djelatne tvari nije dovoljno dobro razjašnjen, međutim uočen je veliki potencijal nekih farmaceutskih oblika u smislu izbjegavanja interakcija s alkoholom. Kako su neke pomoćne tvari koje se koriste za izradu farmaceutskih oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari bolje topljive u organskim otapalima, istodobna primjena s alkoholom može rezultirati bržim otapanjem i nastupom djelovanja lijeka. Zbog toga je nužno potrebno pri razvoju takvih farmaceutskih oblika provesti *in vitro* ispitivanja otapanja u medijima s različitim koncentracijama etanola.

Učinci hrane i pića na djelovanje farmaceutskih oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari vrlo su raznoliki, međutim konstantnim inovacijama do kojih se dolazi traženjem najprikladnijeg farmaceutskog oblika za pojedinu djelatnu tvar, te kombinacijom više mehanizama zaštite od negativnih učinaka hrane i pića, mogu se ti učinci neutralizirati.

6. LITERATURA

Abdul S, Chandewar A, Jaiswal SB. A flexible technology for modified-release drugs: multiple-unit pellet system (MUPS). *J Control Release*, 2010, 147, 2-16.

Abdul S, Poddar SS. A flexible technology for modified release of drugs: multi layered tablets. *J Control Release*, 2004, 97, 393-405.

Abebe A, Akseli I, Sprockel O, Kottala N, Cuitino AM. Review of bilayer tablet technology. *Int J Pharm*, 2014, 461, 549-558.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode, www.halmed.hr, pristupljeno 23. 06. 2015.

Agrawal U, Sharma R, Gupta M, Vyas SP. Is nanotechnology a boon for oral drug delivery? *Drug Discov Today*, 2014, 19, 1530-1546.

Ali AA, Sayed OM. Development and characterization of ketorolac tromethamine osmotic pump tablets. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2013, 23, 275-281.

Almeida A, Possemiers S, Boone MN, De Beer T, Quinten T, Van Hoorebeke L, Remon JP, Vervaet C. Ethylene vinyl acetate as matrix for oral sustained release dosage forms produced via hot-melt extrusion. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 77, 297-305.

Arifin DY, Lee LY, Wang CH. Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems. *Adv Drug Deliver Rev*, 2006, 58, 1274-1325.

Asare-Addo K, Levina M, Rajabi-Siahboomi AR, Nokhodchi A. Effect of ionic strength and pH of dissolution media on theophylline release from hypromellose matrix tablets-Apparatus USP III, simulated fasted and fed conditions. *Carbohydr Polym*, 2011, 86, 85-93.

Bergstrom CAS, Holm R, Jorgensen SA, Andersson SBE, Artursson P, Beato S, Borde A, Box K, Brewster M, Dressman J, Feng KI, Halbert G, Kostewicz E, McAllister M, Muenster U, Thinnis J, Taylor R, Mullertz A. Early pharmaceutical profiling to predict oral drug absorption: Current status and unmet needs. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 57, 173-199.

Delvadia PR, Barr WH, Karnes HT. A biorelevant in vitro release/permeation system for oral transmucosal dosage forms. *Int J Pharm*, 2012, 430, 104-113.

Fadda HM, Mohamed MA, Basit AW. Impairment of the in vitro drug release behaviour of oral modified release preparations in the presence of alcohol. *Int J Pharm*, 2008, 360, 171-176.

Fedorak RN, Bistriz L. Targeted delivery, safety, and efficacy of oral enteric-coated formulations of budesonide. *Adv Drug Deliver Rev* 2005, 57, 303-316.

Fonte P, Araujo F, Silva C, Pereira C, Reis S, Santos HA, Sarmiento B. Polymer-based nanoparticles for oral insulin delivery: Revisited approaches. *Biotechnol Adv*, 2015.

Fredenberg S, Wahlgren M, Reslow M, Axelsson A. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems--a review. *Int J Pharm*, 2011, 415, 34-52.

Jambwa T, Viljoen A, Hamman J. Matrix forming excipients from natural origin for controlled release matrix type tablets. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2011, 21, 433-439.

Jedinger N, Khinast J, Roblegg E. The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping--a review. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 87, 217-226.

Khan MZI. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: Challenges and opportunities. *Int J Pharm*, 1996, 140, 131-143.

Knoos P, Onder S, Pedersen L, Piculell L, Ulvenlund S, Wahlgren M. Surfactants modify the release from tablets made of hydrophobically modified poly (acrylic acid). *Results Pharma Sci*, 2013, 3, 7-14.

Kondra PM, Endrenyi L, Tothfalusi L. The Need for Additional Metrics to Assess Therapeutic Equivalence of Some Multiphasic Modified-Release Products. *Clin Ther*, 2011, 33, 1214-1219.

Kostewicz ES, Abrahamsson B, Brewster M, Brouwers J, Butler J, Carlert S, Dickinson PA, Dressman J, Holm R, Klein S, Mann J, McAllister M, Minekus M, Muenster U, Mullertz A, Verwei M, Vertzoni M, Weitschies W, Augustijns P. In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 57, 342-366.

Kulinowski P, Woyna-Orlewicz K, Rappen GM, Haznar-Garbacz D, Weglarz WP, Dorozynski PP. An understanding of modified release matrix tablets behavior during drug dissolution as the key for prediction of pharmaceutical product performance - case study of multimodal characterization of quetiapine fumarate tablets. *Int J Pharm*, 2015, 484, 235-245.

Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J Control Release*, 2011, 154, 2-19.

Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 73, 311-323.

Markopoulos C, Andreas CJ, Vertzoni M, Dressman J, Reppas C. In-vitro simulation of luminal conditions for evaluation of performance of oral drug products: Choosing the appropriate test media. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015.

McClements DJ. Encapsulation, protection, and release of hydrophilic active components: Potential and limitations of colloidal delivery systems. *Adv Colloid Interface Sci*, 2015, 219, 27-53.

Mrsny RJ. Oral drug delivery research in Europe. *J Control Release*, 2012, 161, 247-253.

Mukhopadhyay P, Mishra R, Rana D, Kundu PP. Strategies for effective oral insulin delivery with modified chitosan nanoparticles: A review. *Prog Polym Sci*, 2012, 37, 1457-1475.

Palugan L, Cerea M, Zema L, Gazzaniga A, Maroni A. Coated pellets for oral colon delivery. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2015, 25, 1-15.

Prabakaran D, Singh P, Kanaujia P, Jaganathan KS, Rawat A, Vyas SP. Modified push-pull osmotic system for simultaneous delivery of theophylline and salbutamol: development and in vitro characterization. *Int J Pharm*, 2004, 284, 95-108.

Prajapati VD, Jani GK, Khutliwala TA, Zala BS. Raft forming system-an upcoming approach of gastroretentive drug delivery system. *J Control Release*, 2013, 168, 151-165.

Renukuntla J, Vadlapudi AD, Patel A, Boddu SH, Mitra AK. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. *Int J Pharm*, 2013, 447, 75-93.

Rosiaux Y, Jannin V, Hughes S, Marchaud D. Solid lipid excipients - matrix agents for sustained drug delivery. *J Control Release*, 2014, 188, 18-30.

Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J Control Release*, 2000, 63, 235-259.

Sjogren E, Abrahamsson B, Augustijns P, Becker D, Bolger MB, Brewster M, Brouwers J, Flanagan T, Harwood M, Heinen C, Holm R, Juretschke HP, Kubbinga M, Lindahl A, Lukacova V, Munster U, Neuhoff S, Nguyen MA, Peer A, Reppas C, Hodjegan AR,

Tannergren C, Weitschies W, Wilson C, Zane P, Lennernas H, Langguth P. In vivo methods for drug absorption - comparative physiologies, model selection, correlations with in vitro methods (IVIVC), and applications for formulation/API/excipient characterization including food effects. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 57, 99-151.

Stankovic M, Frijlink HW, Hinrichs WL. Polymeric formulations for drug release prepared by hot melt extrusion: application and characterization. *Drug Discov Today*, 2015.

Thombre AG. Assessment of the feasibility of oral controlled release in an exploratory development setting. *Drug Discov Today*, 2005, 10, 1159-1166.

Varum FJO, Hatton GB, Basit AW. Food, physiology and drug delivery. *Int J Pharm*, 2013, 457, 446-460.

Varum FJ, Merchant HA, Basit AW. Oral modified-release formulations in motion: the relationship between gastrointestinal transit and drug absorption. *Int J Pharm*, 2010, 395, 26-36.

Verma RK, Krishna DM, Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J Control Release*, 2002, 79, 7-27.

Waterman KC, MacDonald BC, Roy MC. Extrudable core system: Development of a single-layer osmotic controlled-release tablet. *J Control Release*, 2009, 134, 201-206.

Wilding IR, Coupe AJ, Davis SS. The role of gamma-scintigraphy in oral drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 46, 103-124.

7. SAŽETAK

Fiziologija probavnog sustava složena je i ovisna o brojnim čimbenicima (patofiziološko stanje probavnog sustava, prisutnost i sastav hrane i pića u probavnom sustavu), a koji značajno mogu utjecati na bioraspoloživost lijekova primjenjenih oralnim putem. U ovom diplomskom radu prikazani su i objašnjeni brojni primjeri utjecaja hrane i pića na djelotvornost i sigurnost primjene lijekova izrađenih u farmaceutskom obliku pripravaka prilagođenog oslobađanja djelatne tvari. Glavni je cilj primjene takvih lijekova osigurati produljeni terapijski učinak i smanjiti nuspojave uslijed fluktuacija koncentracije djelatne tvari u sistemskoj cirkulaciji. Hrana i piće na različite načine utječu na oslobađanje djelatne tvari iz farmaceutskog oblika, a na taj način neizravno utječu i na brzinu i obim apsorpcije djelatne tvari iz probavnog sustava. Istodobna primjena hrane i pića uz takve farmaceutske oblike u određenim slučajevima rezultira narušavanjem mehanizma prilagođenog oslobađanja djelatne tvari, odnosno promjenama djelotvornosti i sigurnosnog profila lijeka. Budućim inovativnim rješenjima u području tehnologije izrade farmaceutskih oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari očekuje se da će biti moguće u zadovoljavajućem obimu prevladati međudjelovanja lijeka u probavnom sustavu nakon oralne primjene uz hranu i piće.

S U M M A R Y

Gastrointestinal physiology is complex and dependent upon many factors (pathophysiologic condition of gastrointestinal tract, presence and composition of food and beverages in gastrointestinal tract), which can remarkably affect bioavailability of orally administered drugs. Numerous examples of the impact of food and beverages on efficacy and safety of administration of drugs made in pharmaceutical form of preparation with modified release of active ingredient are presented and elucidated in this thesis paper. The main goal when administering these dosage forms is to ensure sustained therapeutic effect and to decrease side effects due to fluctuations in systemic concentration. Food and beverages affect release of active ingredient from dosage form in many distinctive ways, indirectly affecting speed and extent of its absorption. In certain cases simultaneous intake of food and beverages with these dosage forms can result with disturbance of mechanism of modified release of active ingredient, and respectively with changes in efficacy and drug safety profile. It is expected that it will be possible to overcome interactions of drugs with food and beverages after oral administration with future innovative solutions in field of technology of preparation of modified release dosage forms.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmaceutsku tehnologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

UČINCI HRANE I PIĆA NA ORALNO PRIMIJENJENE LIJEKOVE PRILAGOĐENOG OSLOBAĐANJA DJELATNE TVARI

Ana Radošević

SAŽETAK

Fiziologija probavnog sustava složena je i ovisna o brojnim čimbenicima (patofiziološko stanje probavnog sustava, prisutnost i sastav hrane i pića u probavnom sustavu), a koji značajno mogu utjecati na bioraspoloživost lijekova primjenjenih oralnim putem. U ovom diplomskom radu prikazani su i objašnjeni brojni primjeri utjecaja hrane i pića na djelotvornost i sigurnost primjene lijekova izrađenih u farmaceutskom obliku pripravaka prilagođenog oslobađanja djelatne tvari. Glavni je cilj primjene takvih lijekova osigurati produljeni terapijski učinak i smanjiti nuspojave uslijed fluktuacija koncentracije djelatne tvari u sistemskej cirkulaciji. Hrana i piće na različite načine utječu na oslobađanje djelatne tvari iz farmaceutskog oblika, a na taj način neizravno utječu i na brzinu i obim apsorpcije djelatne tvari iz probavnog sustava. Istodobna primjena hrane i pića uz takve farmaceutske oblike u određenim slučajevima rezultira narušavanjem mehanizma prilagođenog oslobađanja djelatne tvari, odnosno promjenama djelotvornosti i sigurnosnog profila lijeka. Budućim inovativnim rješenjima u području tehnologije izrade farmaceutskih oblika prilagođenog oslobađanja djelatne tvari očekuje se da će biti moguće u zadovoljavajućem obimu prevladati međudjelovanja lijeka u probavnom sustavu nakon oralne primjene uz hranu i piće.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 41 stranica, 1 grafički prikaz, 2 tablice i 42 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: bioraspoloživost, prilagođeno oslobađanje, utjecaj hrane, utjecaj pića, produljeni učinak, odgođeni učinak

Mentor: **Dr. sc. Ivan Pepić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ivan Pepić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Jasmina Lovrić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Lovorka Vujić, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 2015.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmaceutical Technology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

THE EFFECTS OF FOOD AND BEVERAGES ON ORALLY APPLIED MODIFIED- RELEASE DOSAGE FORMS

Ana Radošević

SUMMARY

Gastrointestinal physiology is complex and dependent upon many factors (pathophysiologic condition of gastrointestinal tract, presence and composition of food and beverages in gastrointestinal tract), which can remarkably affect bioavailability of orally administered drugs. Numerous examples of the impact of food and beverages on efficacy and safety of administration of drugs made in pharmaceutical form of preparation with modified release of active ingredient are presented and elucidated in this thesis paper. The main goal when administering these dosage forms is to ensure sustained therapeutic effect and to decrease side effects due to fluctuations in systemic concentration. Food and beverages affect release of active ingredient from dosage form in many distinctive ways, indirectly affecting speed and extent of its absorption. In certain cases simultaneous intake of food and beverages with these dosage forms can result with disturbance of mechanism of modified release of active ingredient, and respectively with changes in efficacy and drug safety profile. It is expected that it will be possible to overcome interactions of drugs with food and beverages after oral administration with future innovative solutions in field of technology of preparation of modified release dosage forms.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 41 pages, 1 figure, 2 tables and 42 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Bioavailability, modified release, effect of food, effect of beverages, sustained effect, delayed effect

Mentor: **Ivan Pepić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Ivan Pepić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Jasmina Lovrić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lovorka Vujić, Ph.D. *Senior Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2015.